

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 065**

51 Int. Cl.:

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11746620 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2590951**

54 Título: **Bencenosulfonamidas útiles como inhibidores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

02.06.2011 US 201161492525 P

09.07.2010 US 362927 P

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

07.04.2015

73 Titular/es:

PFIZER LIMITED (50.0%)

Ramsgate Road

Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB y

ICAGEN, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BROWN, ALAN DANIEL;

DE GROOT, MARCEL JOHN;

MARRON, BRIAN EDWARD;

RAWSON, DAVID JAMES;

RYCKMANS, THOMAS;

STORER, ROBERT IAN;

STUPPLE, PAUL ANTHONY;

SWAIN, NIGEL ALAN y

WEST, CHRISTOPHER WILLIAM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 065 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

Bencenosulfonamidas útiles como inhibidores de los canales de sodio

La invención se refiere a derivados de sulfonamida, a su uso en medicina, a composiciones que contienen los mismos, a procedimientos para su preparación y a compuestos intermedios usados en tales 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 las células neuronales, los canales de sodio son principalmente responsables de generar una rápida elevación del potencial de acción. De ese modo, los canales de sodio son esenciales para el inicio y la propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. La función adecuada y apropiada de los canales de sodio es por lo tanto necesaria para la función normal de la neurona. Por lo tanto, se piensa que la función anómala de los canales de sodio subyace en una diversidad de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general de trastornos heredados de los canales iónicos) incluyendo epilepsia (Yogeeswari y col., Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5755-6 (2002)) mionía (Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, JN y col., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

15 En la actualidad existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC). Los nombres para esta familia incluyen SCN_x, SCN_{Ax}, y Na_v_{x.x}. La familia de VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias, Na_v_{1.x} (todos menos SCN6A) y Na_v_{2.x} (SCN6A). La subfamilia Na_v_{1.x} se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo con tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo con tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

20 El VGSC Na_v_{1.7} (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo con tetrodotoxina y se expresa preferentemente en neuronas simpáticas y sensoriales periféricas. El gen SCN9A se ha clonado de una diversidad de especies, incluyendo ser humano, rata, y conejo y muestra ~90 % de identidad de aminoácidos entre los genes humano y de rata (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un número cada vez mayor de evidencias sugiere que Na_v_{1.7} puede desempeñar un papel principal en diversos estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La supresión del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción de los umbrales de dolor mecánico y térmico y a una reducción o eliminación de las respuestas de dolor inflamatorio (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci USA, 101 (34): 12706-11 (2004)). En los seres humanos, se ha mostrado que la proteína Na_v_{1.7} se acumula en neuromas, particularmente neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones de obtención funcional de Na_v_{1.7}, tanto familiares como esporádicas, se han asociado a eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor urente e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004)), y trastorno de dolor extremo paroxístico (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). Congruente con esta observación es el informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia primaria (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y que la carbamazepina es eficaz en la reducción del número y la gravedad de los ataques en PEPD (Fertleman y col., Neuron.; 52(5):767-74 (2006)). Otra evidencia del papel de Nav1.7 en el dolor se encuentra en el fenotipo de mutaciones de pérdida de función del gen SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en informar de la asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (CIP), un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a los estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado una diversidad de mutaciones diferentes que dan como resultado la 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 Nav1.7 son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, particularmente dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor posquirúrgico; y tipos mixtos de dolor que implican las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de espalda y dolor orofacial.

50 Se conocen ciertos inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje útiles en el tratamiento del dolor. De ese modo, 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.

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

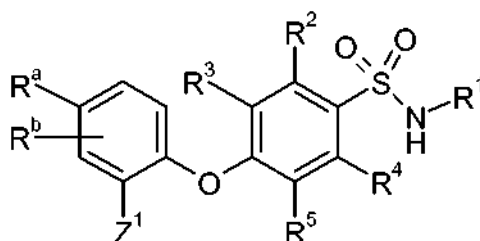
55 Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos del canal Nav1.7. Es decir, los compuestos preferentes muestran una afinidad por el canal Nav1.7 sobre otros canales Nav. En particular, deberían mostrar una afinidad por el canal Nav1.7 que sea mayor que su afinidad por los canales Nav1.5. De forma ventajosa, los compuestos deberían mostrar poca o ninguna afinidad por el canal Nav1.5.

La selectividad por el canal Nav1.7 sobre el canal Nav1.5 puede conducir potencialmente a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se piensa que tal selectividad reduce cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda estar asociado a la afinidad del canal Nav1.5. Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, 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 mientras que se mantiene una buena potencia para el canal Nav1.7.

Además, los compuestos preferentes tendrían una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien desde el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables mientras que aún retienen su perfil de actividad como inhibidores del canal Nav1.7. No serían tóxicos y demostrarían pocos efectos secundarios. Los candidatos ideales a fármacos existirían en una forma física que sería estable, no higroscópica y fácil de formular.

Se han encontrado ahora nuevos inhibidores de Nav1.7 de sulfonamida.

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



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

R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende (a) uno o dos átomos de nitrógeno o, cuando tiene 5 miembros, (b) uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl;

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

R⁵ es CN, F, Cl o R⁶;

R^a es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl o R⁶;

R^b es H, F, Cl o R⁶;

R⁶ es alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄), cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres F;

Z¹ es (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl o R⁶; o (b) un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁷ o R⁸, o ambos R⁷ y R⁸;

R⁷ está unido a un carbono del anillo Z¹ y es seleccionado entre F, Cl, NR⁹R¹⁰, R⁶, cicloalquilo (C₃-C₈) o Het¹;

R⁸ está unido a un nitrógeno del anillo Z¹ y es seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o Het¹ "unido por un C";

Het¹ es un monoheterocicloalquilo saturado 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros del anillo seleccionados entre -NR¹¹- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₀-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₈); y

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈); o, cuando Het¹ está "unido por un N", R¹¹ está ausente de ese átomo de nitrógeno.

A continuación se describen una diversidad de realizaciones (E) de este primer aspecto de la invención, donde por conveniencia E1 es idéntica al mismo.

- 40 E1 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- E2 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que R¹ es un heteroarilo "unido por un C" seleccionado entre tiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl.
- 45 E3 Un compuesto de acuerdo con E1 o E2 en el que R¹ es un heteroarilo "unido por un C" seleccionado entre tiazolilo o tiadiazolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F.

- E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3 en el que R¹ es tiadiazolilo “unido por un C”, tal como 1,3,4-tiadiazolilo “unido por un C”.
- E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E4 en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- E6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E5 en el que R², es H o F; y R³ y R⁴ son ambos H.
- 5 E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E6 en el que R⁵ es CN, F o Cl.
- E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E7 en el que R⁵ es CN o Cl.
- E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8 en el que R^a es fenilo, opcionalmente sustituido con R⁶.
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9 en el que R^a es fenilo opcionalmente sustituido con Cl o CF₃.
- 10 E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10 en el que R^b es H.
- E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11 en el que Z¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros “unido por un C” que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁷ o R⁸, o ambos R⁷ y R⁸.
- 15 E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12 en el que Z¹ es un heteroarilo “unido por un C” seleccionado entre pirazolilo y piridazinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁷ o R⁸, o ambos R⁷ y R⁸.
- E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12 en el que Z¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros “unido por un C” que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁸.
- 20 E15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12 o E14 en el que Z¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros “unido por un C” que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con metilo o un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros “unido por un C” que comprende uno o dos miembros del anillo seleccionados entre NH o -Nalquilo (C₁-C₄).
- 25 E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13 en el que Z¹ es un heteroarilo “unido por un C” seleccionado entre pirazolilo y piridazinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁸.
- E17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13 o E16 en el que Z¹ es un heteroarilo “unido por un C” seleccionado entre pirazolilo y piridazinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con metilo o un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros “unido por un C” que comprende uno o dos miembros del anillo seleccionados entre NH o -Nalquilo (C₁-C₄).
- 30 E18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13 o E16 a E17 en el que Z¹ es un piridazinilo “unido por un C” o pirazolilo “unido por un C”, estando dicho pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo o un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 4 miembros “unido por un C” que comprende un -Nalquilo (C₁-C₂) miembro del anillo.
- 35 E19 Un compuesto de acuerdo con E1 que es el compuesto de uno cualquiera de:
 los Ejemplos 1 a 19;
 el Ejemplo 22;
 los Ejemplos 24 a 29;
 5-Cloro-2-fluoro-4-({3-[2-(piperazin-1-il)piridin-4-il]-4’-(trifluorometil)bifenil-4-il}oxi)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida; o
 40 los Ejemplos 35 y 40;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los grupos alquilo, alquilenos, y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden estar sin ramificar o ramificados. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

45 Ejemplos de alquilenos incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2,2-propileno.

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

Halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.

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

significa que el grupo en cuestión está unido a través de un nitrógeno del anillo.

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

Ejemplos específicos de Het¹ incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

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

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

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos forma sales tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

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

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

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

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

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

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

Las tres reacciones se realizan habitualmente en solución. La sal resultante puede precipitar o recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en forma tanto solvatada como sin solvatar. 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 aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para los hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, canal, o coordinados con metal-ion -véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo de cada una de las demás mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua descansan en canales de redes donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con metal-ion, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están unidos fuertemente, 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 de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Por lo general, tales materiales no presentan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen de manera más formal como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada y regular a nivel molecular y presenta un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, por lo general de primer orden ("punto de fusión").

También se incluyen dentro del ámbito de la intervención complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos conjuntamente a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes, o mediante molienda física conjunta de los componentes -véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos de múltiples componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (August 1975).

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de profármacos. De ese modo, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional del uso de los 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 se pueden producir, por ejemplo, mediante el reemplazo de funcionalidades adecuadas presentes en un compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos", como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de dihidrógeno o dialquil (por ejemplo, di-*tert*-butil) fosfato. Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos precedentes y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

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

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y las mezclas de uno más de los mismos.

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

Alternativamente, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en 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 se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertir uno o los dos diastereoisómeros en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por una persona experta.

- 5 Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50 % en volumen de isopropanol, por lo general de un 2 % a un 20 %, y de un 0 a un 5 % en volumen de una alquilamina, por lo general un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- Las mezclas de estereoisómeros se puede separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).
- 10 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 se pueden separar mediante las técnicas convencionales que se han descrito justo antes en el presente documento.
- 15 El ámbito de la invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención en los que uno o más átomos están reemplazados con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.
- 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, tales como ^{36}Cl , flúor, tales 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, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .
- 20 Algunos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferentes 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 de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.
- 30 También se desvelan en el presente documento compuestos intermedios como se definen posteriormente en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I).
- 35 Cuando se prepara un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el experto en la materia puede seleccionar de forma rutinaria la forma del compuesto intermedio que proporciona la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar o aislar.
- 40 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen por referencia a los Esquemas que siguen a continuación, o mediante los procedimientos específicos que se describen en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera de los mismos.
- 45 La persona experta entenderá que las condiciones experimentales que se exponen en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de los compuestos de fórmula (I). También entenderá que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones en un orden diferente al que se describe en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto de la invención deseado.
- 50 Además, la persona experta entenderá que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, de modo que se eviten reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino. Los grupos protectores que se usan en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de forma convencional. Véanse, por ejemplo, los que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, cuarta edición, (John Wiley & Sons, 2006), en particular el capítulo 7 ("Protection for the Amino Group")
- 55

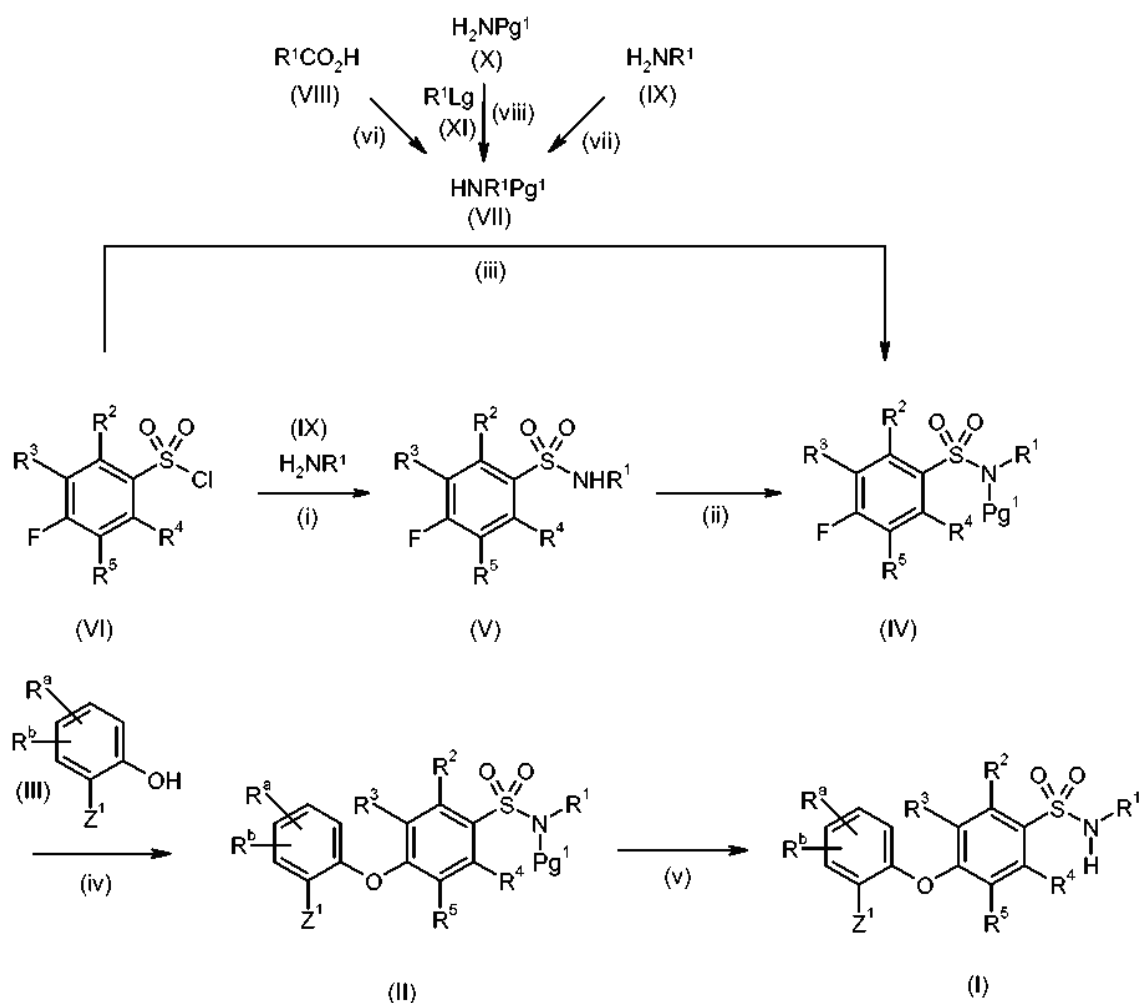
que también describe procedimientos para la retirada de tales grupos.

En los siguientes procedimientos generales, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b y Z^1 son como se han definido anteriormente para un derivado de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa y R^a está unido en posición para con respecto a la unión éter. Pg^1 es un grupo protector de amino adecuado, tal como dimetoxibencilo, metoximetilo o etoxietilo. Pg^2 es H o es un grupo protector de hidroxilo adecuado, tal como metoxi o bencilo. Lg es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, Br) o un éster de sulfonato (por ejemplo, mesilato). M es un grupo de boro o metal opcionalmente sustituido/ligado adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, tales como trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

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

- 10 De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se puede preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (v) mediante procedimientos de desprotección en condiciones ácidas. Los ácidos adecuados incluyen HCl, ácido fórmico o ácido trifluoroacético. Los procedimientos preferentes comprenden HCl en 1,4-dioxano a temperatura ambiente.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática con un fenol de fórmula (III) en condiciones de reacción básicas. Las condiciones adecuadas incluyen carbonato potásico en DMF o DMSO, hidruro sódico en NMP o DMF, hidróxido sódico o hidróxido potásico en 1,4-dioxano y agua o DMSO o terc-butóxido potásico en THF de la temperatura ambiente a 150 °C. Las condiciones preferentes comprenden 2 equivalentes de carbonato potásico en DMSO a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 5 y 6.

5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo con los compuestos de fórmula (VII) en condiciones de reacción básicas. Las condiciones habituales comprenden hexametildisilazano de líquido en THF a -78 °C.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la etapa de reacción (ii) mediante la introducción del grupo protector Pg1, tal como dimetoxibencilo o metoximetilo, en condiciones de reacción básicas o condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferentes comprenden N,N-diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (i) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo en condiciones de reacción básicas con los compuestos de fórmula (IX), por ejemplo hexametildisilazano de litio, diazabicyclo(2.2.2)octano, trietilamina, NaOH o piridina. Las condiciones preferentes comprenden NaOH en 1,4-dioxano y agua a temperatura ambiente.

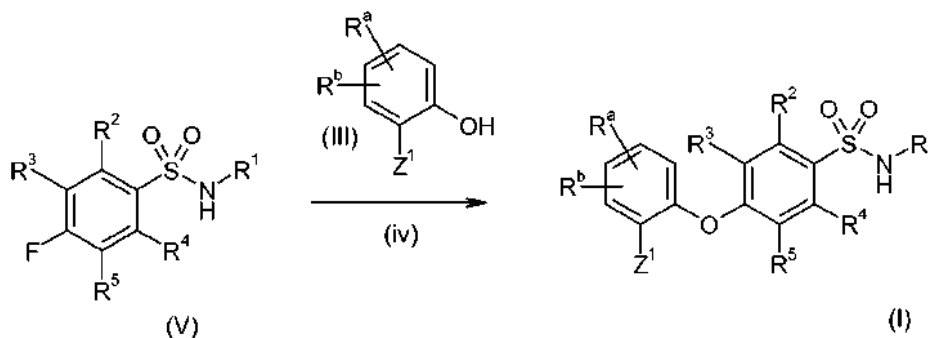
15 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa de reacción (vi) mediante transposición de Curtius a través de la generación de una acil azida usando difenilfosforil azida.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la etapa de reacción (vii) a través de los procedimientos descritos para la etapa de reacción (ii) o por aminación reductora con un aldehído. Las condiciones de reacción habituales comprenden dimetoxibenzaldehído en tolueno a 110 °C seguido de reducción con borohidruro sódico.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa de reacción (viii) mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática en los compuestos de fórmula (XI). Las condiciones de reacción habituales comprenden trietilamina en etanol con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 2.

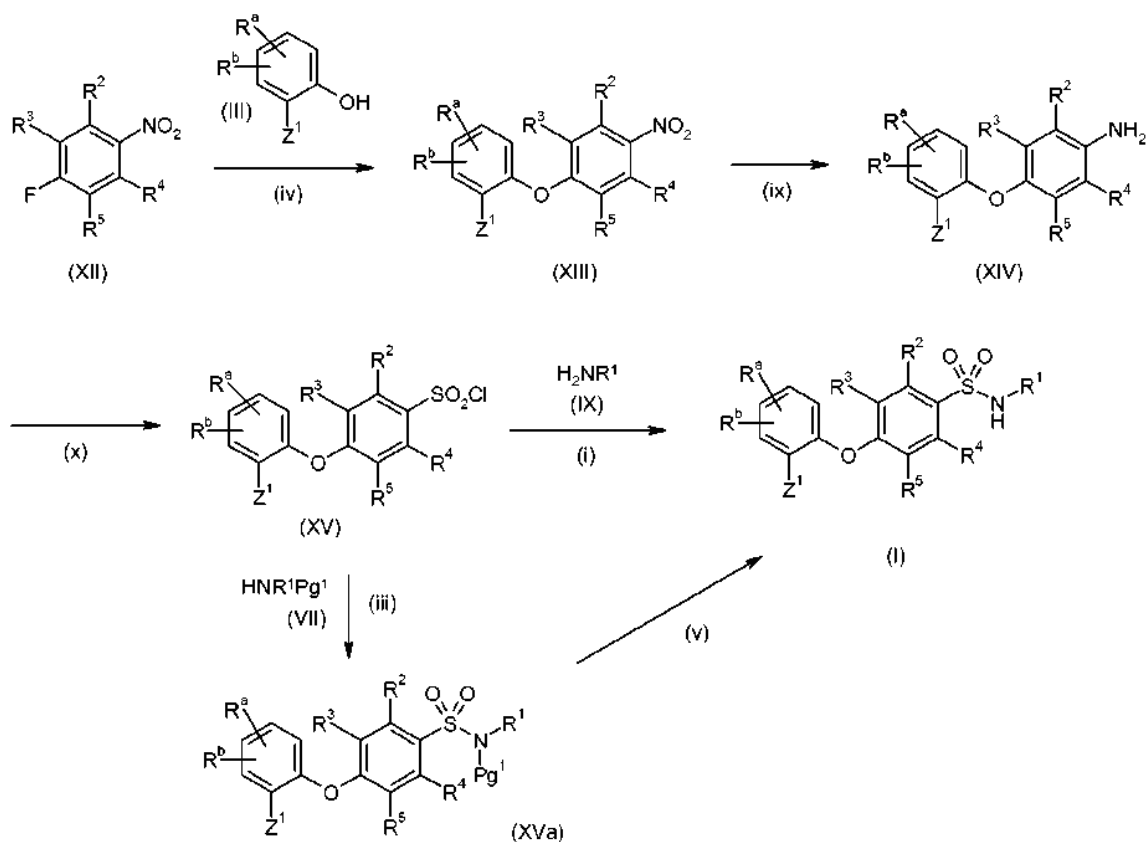
Esquema 2



30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática con los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv), en las condiciones descritas anteriormente para la etapa (iv) del Esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden carbonato potásico en dimetilformamida a 80-100 °C.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XV) por reacción de acuerdo con la etapa de procedimiento (i) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo con los compuestos de fórmula (IX) en condiciones de reacción básicas, tales como las descritas anteriormente para la etapa (i) del Esquema 1.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XV) por reacción de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo en condiciones de reacción básicas con los compuestos de fórmula (VII) para producir los compuestos de fórmula (XVa), seguido de una desprotección de acuerdo con la etapa (v) en las condiciones descritas anteriormente para la etapa (v) del Esquema 1.

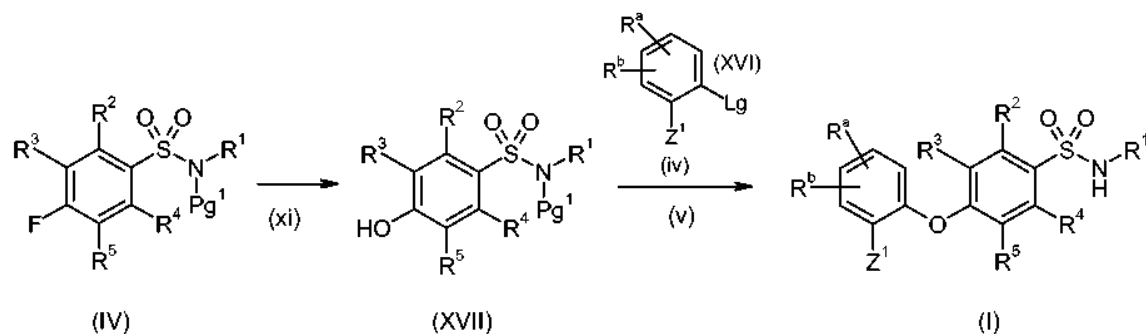
Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (x) mediante una reacción de Sandmeyer. Las condiciones habituales comprenden nitrato sódico en HCl, ácido acético y agua, seguido de dióxido de azufre en ácido acético con cloruro de cobre a 0 °C.

Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII) mediante una reacción de reducción de acuerdo con la etapa de procedimiento (ix), por ejemplo hidrogenación, una reducción con un metal adecuado o el uso de ditionito sódico. Las condiciones preferentes comprenden cloruro de calcio en presencia de hierro en etanol/agua.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XII) mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática con los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv), como se ha descrito anteriormente para la etapa (iv) del Esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden carbonato potásico en dimetilformamida a 0 °C.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4

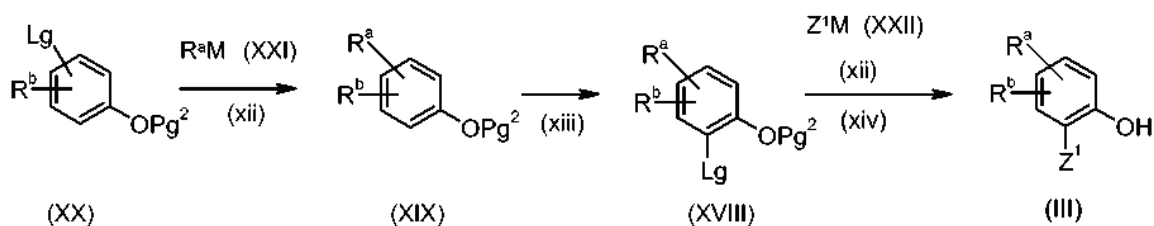


Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv) seguido de la etapa de procedimiento (v), en las condiciones descritas en las etapas (iv) y (v) del Esquema 1.

- 5 Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xi) mediante reacción de sustitución nucleofílica aromática en condiciones básicas. Las condiciones preferentes comprenden *tert*-butóxido potásico en THF seguido de una desprotección adecuada con un ácido tal como HCl en dioxano, o trimetilsililetanol y carbonato potásico en DMSO a temperatura ambiente.

- 10 De acuerdo con un quinto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) en la que R^a está unido en posición para con respecto al hidroxilo se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5 (en el que Lg es halo)



Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante acoplamiento cruzado de los compuestos de fórmula (XVIII) con los compuestos fórmula (XXII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xii), seguido, si fuera apropiado, de la desprotección de cualquier grupo protector presente de acuerdo con la etapa de procedimiento (xiv).

- 15 El acoplamiento cruzado se efectúa convenientemente en presencia de un sistema catalizador adecuado (por ejemplo, paladio o níquel) y una base. Las condiciones habituales del acoplamiento de Suzuki comprenden 1,2-3 equivalentes de ácido borónico, y 0,01-0,25 equivalentes de catalizador de paladio con ligamentos básicos de fosfina en un disolvente orgánico a una temperatura de 50 °C a 100 °C. Las condiciones de Suzuki preferentes comprenden bis(tri-*tert*-butilfosfina) paladio (0) y carbonato potásico en 1,4-dioxano a 100 °C. Alternativamente, se pueden emplear las condiciones del acoplamiento de Stille. Las condiciones de Stille preferentes comprenden un trialquilestannano y fluoruro de cesio en dimetilformamida a 45 °C.

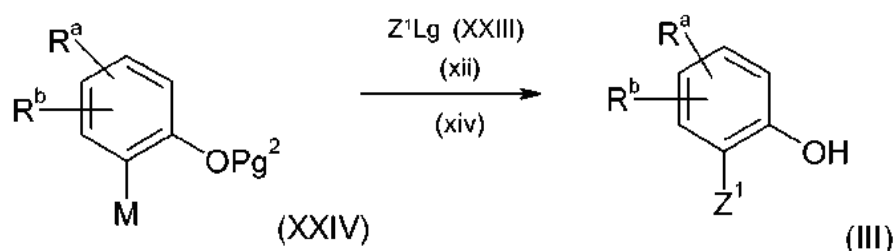
- 25 La desprotección de acuerdo con la etapa de procedimiento (xiv) se puede efectuar, según sea necesario, en condiciones convencionales. Cuando Pg² es bencilo, la desprotección se efectúa convenientemente mediante hidrogenación con paladio sobre carbono.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xiii) mediante una reacción de halogenación electrofílica. Las condiciones preferentes comprenden N-yodosuccinimida en ácido acético a 0 °C.

- 30 Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XX) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xii) mediante reacción de acoplamiento cruzado con los compuestos de fórmula (XXI) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (xii).

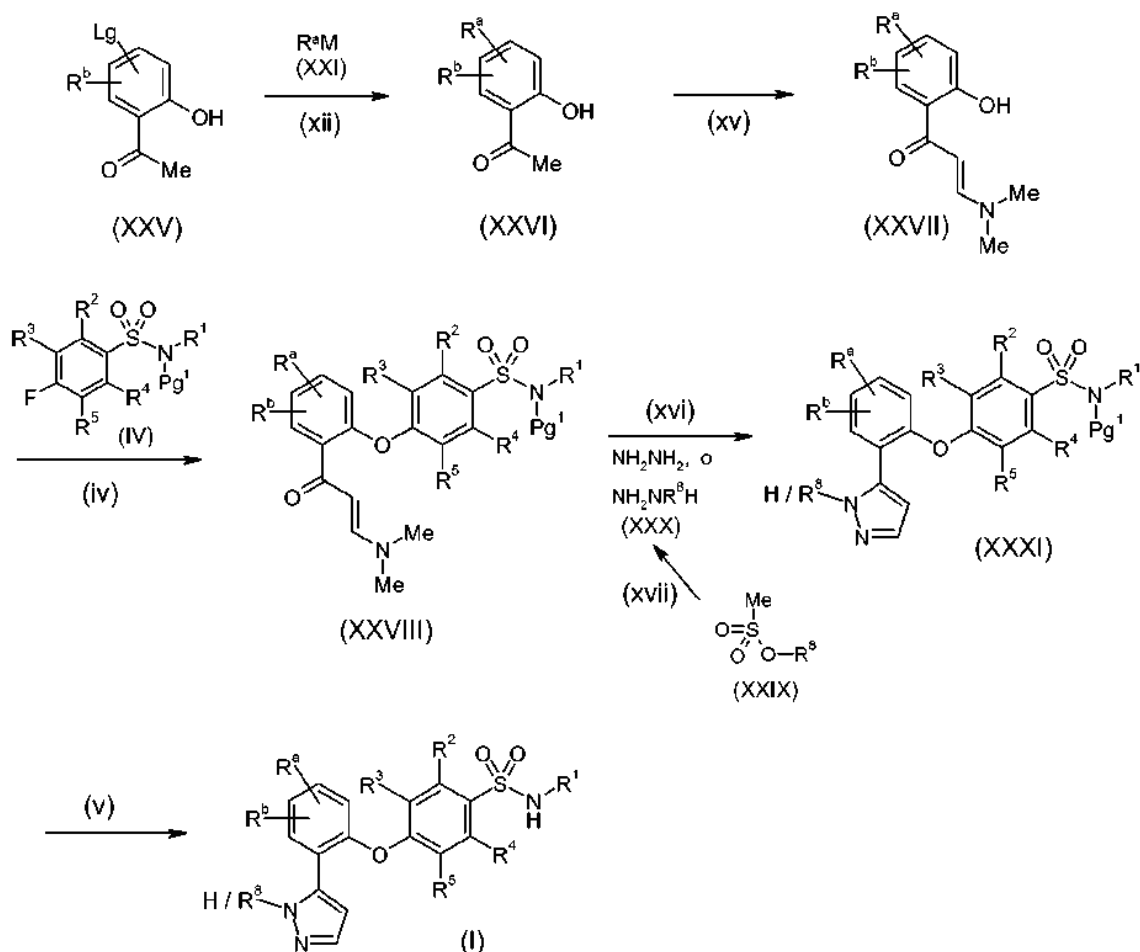
De acuerdo con un sexto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) en la que R^a está unido en posición para con respecto al hidroxilo se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6



- 5 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XXIII) y (XXIV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xii) en las condiciones descritas para la etapa (xii) del Esquema 5 seguido, según sea necesario, de desprotección en condiciones convencionales de acuerdo con la etapa de procedimiento (xiv). Cuando Pg^2 es bencilo, la desprotección se efectúa convenientemente mediante hidrogenación con paladio sobre carbono.
- 10 De acuerdo con un séptimo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que Z^1 es un heteroarilo de 5 miembros unido por un C que comprende dos átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido con R^8 se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 7.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXXI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (v) mediante una desprotección adecuada en las condiciones descritas en la etapa (v) del Esquema 1.
- Los compuestos de fórmula (XXXI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXVIII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xvi) mediante ciclación con los compuestos de fórmula (XXX) o hidrazina. Las condiciones preferentes comprenden calentamiento a 70 °C en etanol durante 3 horas.
- Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXIX) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xvii) mediante desplazamiento por sustitución nucleofílica bimolecular de un mesilato de fórmula (XXIX) con hidrazina. Las condiciones preferentes comprenden el calentamiento del mesilato de fórmula (XXIX) en hidrazina pura a 95 °C durante 18 horas.
- 20 Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (IV) y (XXVII) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) en las condiciones descritas para la etapa (iv) del Esquema 1.

Esquema 7



Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXVI) de acuerdo con la etapa de reacción (xv) por reacción con dimetilacetaldimine de N,N-dimetilformamida. Las condiciones preferentes comprenden dimetilacetaldimine de N,N-dimetilformamida en alcohol *iso*-propílico a 45 °C.

5 Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XXI) y (XXV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xii) en las condiciones descritas para la etapa (xii) del Esquema 5. Las condiciones preferentes comprenden tetraquis trifenil fosfina paladio y carbonato potásico en 1,4-dioxano y agua a 60 °C.

10 Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XVI), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV) y (XXIX) están disponibles en el mercado, se conocen en la literatura, se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, o se pueden preparar de acuerdo con preparaciones que se describen en el presente documento.

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

20 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado evaporativo. También se puede usar para este fin el secado con microondas o frecuencias de radio.

25 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administran en forma de una formulación junto 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 selección del excipiente dependerá en mayor medida de factores tales como la vía

de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

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

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Se pueden encontrar tales composiciones y procedimientos para su preparación, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

10 Vías de administración adecuadas incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.

Las formulaciones adecuadas para las vías de administración mencionadas anteriormente se pueden formular para liberarse de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entre el tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

20

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden por lo general un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

25

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

30 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, 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.

35

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

40

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

45

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, fumarato de estearilo y sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. 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.

50

Los comprimidos a modo de ejemplo 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 de comprimido se pueden comprimir directamente o mediante un rodillo para formar los

55

comprimidos. Alternativamente, las mezclas de comprimido o las partes de las mezclas pueden granularse en seco, en húmedo o en estado fundido, solidificarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede estar incluso encapsulada. La formación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). Se describe el uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son habitualmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

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

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para liberarse de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De ese modo, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y microesferas de poli(ácido dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración -véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

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

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, por lo general en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización, o liberación prolongada del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (por lo general, menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante un procedimiento de molienda apropiado, tal como molienda de chorro espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

- Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropil metilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener 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 estar en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación habitual puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a estas formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.
- En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen por lo general para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará por lo general en el intervalo de 1 µg a 200 mg que se puede administrar en una dosis individual o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas de forma apropiada.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.
- Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de las vías de administración mencionadas anteriormente.
- Se ha descubierto que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizador. Las que se usan de forma más habitual para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Solicitudes de Patente Internacional con números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está por lo general 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, de la vía de administración y la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y puede, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo habitual que se da en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.
- Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles debido a que exhiben actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal Nav1.7. Más particularmente, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un inhibidor de Nav1.7. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un ser humano.
- En un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento.
- En un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7.

En un aspecto más 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.

5 También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de invención.

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

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

20 El dolor se puede clasificar generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es de corta duración (habitualmente doce semanas o menos). Se asocia habitualmente con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es agudo y fuerte. Es la clase de dolor que puede producirse después de lesiones específicas que resultan de cirugía, trabajo dental, un tirón o una torcedura. El dolor agudo generalmente no da como resultado ninguna respuesta fisiológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que persiste por lo general durante más de tres meses y que conduce a problemas considerables psicológicos y emocionales. Ejemplos comunes del dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico, y dolor posquirúrgico crónico.

30 Cuando se produce una lesión considerable en un tejido corporal, a través de una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de activación de los nociceptores y se produce 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 la estimulación de comportamientos protectores que pueden permitir reparar mejor los procesos que tienen lugar. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a lo normal una vez se ha curado la lesión. Sin embargo, en numerosos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y se debe a menudo a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce a menudo a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una mala adaptación y actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

40 El dolor clínico está presente cuando el malestar y la sensibilidad anormal son característicos entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente, o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas 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 diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en una diversidad de subtipos diferentes de acuerdo con las diversas patofisiologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

45 El dolor nociceptivo está inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Las aferentes del dolor se activan mediante transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de la lesión y activan las neuronas en la espina dorsal al nivel de su terminación. Esto a su vez se transmite hasta los tractos espinales del cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad menor y portan un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo agudo de moderado a fuerte es una característica destacada del dolor por un traumatismo del sistema nervioso central, tirones/torceduras, quemaduras, infarto del miocardio y pancreatitis aguda, dolor posoperatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con un tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome post-quimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome post-radiación). El dolor por cáncer también puede producirse en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las carillas articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse

naturalmente pero en algunos pacientes, en los que dura más de 12 semanas, se vuelve una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define en la actualidad como el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso puede ser causado por traumatismo y enfermedad y de ese modo la expresión "dolor neuropático" incluye numerosos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central post-apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de espina dorsal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y déficit de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene ningún papel protector. A menudo está presente bastante después de que se haya disipado la causa original, prolongándose habitualmente durante años, y disminuyendo considerablemente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor evocado paroxístico o anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una compleja serie de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a una lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón 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. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos padecen osteoartritis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que esto aumente a 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de esto un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto considerable en la función psicosocial y física y se conoce por ser la causa principal de discapacidad a edades avanzadas. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que causa artritis de las articulaciones espinales y sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca las articulaciones espinales periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluye los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados comúnmente que causan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia diversidad de patologías que en la actualidad solo se controlan de forma moderada, incluyendo, con respecto al FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a la IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debería indicar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de ese modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor de corazón y vascular, incluyendo dolor causado por angina de pecho, infarto del miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e isquemia de músculo esquelético;
- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensión, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares;
- eritemalgia; y
- dolor orofacial incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

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

En las combinaciones que siguen a continuación el compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

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

- 5 • un modulador alternativo del canal Nav1.7, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto desvelado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador alternativo de los canales de sodio, tal como un modulador de Nav1.3 (por ejemplo, como se desvela en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (por ejemplo, como se desvela en el documento WO 2008/135826, más particularmente N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- 10 • un inhibidor de la señalización del factor del crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o la ruta o rutas corriente 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, tal como un compuesto con actividad inhibitoria de la amida de ácido graso hidrolasa (FAAH), en particular los que se describen en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridina-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida);
- 15 • un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 20 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetin o zomepirac;
- 25 • un barbiturato sedante, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tiene acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- 30 • un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;
- 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-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-etil-3,4-dihidro-2(1 H)-quinolinona};
- 35 • un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 45 • un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[[1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 50 • un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico del 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, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
- 55 • un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- 60 • un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide 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;

- antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetrón;
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmtoxio)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol[®];
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indolo-1,4-diona (IC-351 ortadalafilo), 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 (vardeñafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)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;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, el metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan[®]), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor doble de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-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-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- un inhibidor de prostaglandina E sintasa microsomal 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, y
- un inhibidor de 5-lipooxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504).

También se 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 ese modo a un aumento de exposición en los pacientes. Un aumento de la exposición de tal manera se conoce como impulso. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que una dosis no impulsada. En el metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos realizados por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP3A4 y conjugación mediante UDP glucuronil transferasa y enzimas sulfatantes. De ese modo, entre los agentes que se pueden usar 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 citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de forma beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-(metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-

il) metanosulfonamida.

Está dentro del ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se puedan combinar de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones. De ese modo, 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, tal como un recipiente, botella dividida, o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende por lo general directrices para la administración y se puede proporcionar con la denominada ayuda de memoria.

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

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

En los Ejemplos y las Preparaciones no limitantes que se exponen posteriormente en la descripción, y en los Esquemas mencionados anteriormente, se puede hacer referencia a las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos:

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 conjunto de diodos;
 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;
 EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
 ELSD es detección por dispersión de luz evaporativa;
 Et₂O es éter dietílico;
 EtOAc es acetato de etilo;
 EtOH es etanol;
 HCl es ácido clorhídrico;
 IPA es isopropanol;
 Ir₂(OMe)₂COD₂ es bis(1,5-ciclooctadien)di-μ-metoxidiiridio (I);
 K₂CO₃ es carbonato potásico;
 KHSO₄ es hidrogenosulfato potásico;
 KOAc es acetato potásico;
 KOH es hidróxido potásico;
 K₃PO₄ es fosfato potásico tribásico;
 LCMS es cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (t_R = tiempo de retención)
 LiOH es hidróxido de litio;
 MeOH es metanol;
 MgSO₄ es sulfato de magnesio;
 NaH es hidruro sódico;
 NaHCO₃ es hidrogenocarbonato sódico;
 Na₂CO₃ es carbonato sódico;
 NaHSO₃ es bisulfato sódico;
 NaHSO₄ es hidrogenosulfato sódico;
 NaOH es hidróxido sódico;
 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 tetraquis paladio;
 Pd(dppf)₂Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano;
 THF es tetrahidrofurano;
 THP es tetrahidropirano;

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

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

10 Los espectros de masas, MS (m/z), se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando sea pertinente, y a menos que se indique otra cosa, los datos de m/z proporcionados son para los isótopos ^{19}F , ^{35}Cl y ^{79}Br .

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

15 Ciertos compuestos de los Ejemplos y las Preparaciones se purificaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) preparativa automatizada. Las condiciones de HPLC en fase inversa fueron en sistemas FractionLynx o en un sistema Trilution.

20 En el caso del sistema Fractionlynx, las Muestras se procesaron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y de los resultados de un preanálisis, la purificación se realizó en condiciones ácidas ("A-HPLC"), o básicas ("B-HPLC") a temperatura ambiente. A-HPLC se realizó en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5 μm). 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 siendo la fase móvil A: agua + modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1 % (v/v). Para los procesos ácidos el modificador fue ácido fórmico, y para el proceso básico el modificador fue dietilamina. Una bomba de LC binaria Waters 2525 suministró la fase móvil con una composición de un 5 % de B durante 1 min y a continuación varió de un 5 % a un 98 % de B durante 6 min seguido de mantenimiento durante 2 min a un 98 % de B.

25 La detección se consiguió usando un detector de absorbancia de longitud de onda doble Waters 2487 ajustado a 225 nm seguido en serie por 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 suministro de nitrógeno a 1,6 l/min. El Waters ZQ MS se ajustó con los siguientes parámetros:

30 Tensión de cono en ES+: 30 v Capilar: 3,20 kv
Tensión de cono en ES-: -30 v Capilar: -3,00 kv
Gas de desolvatación: 600 l/h
Temperatura de la fuente: 120 °C.
Intervalo de barrido 150-900 Da
La recolección de la fracción se desencadenó tanto por MS como por ELSD.

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

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

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

55 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 tamaño de partícula de 5 micrómetros
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 acoplada a espectrometría de masas

A menos que se realice mediante Auto-HPLC (en condiciones de A-HPLC o B-HPLC) como se acaba de describir anteriormente, las condiciones de LCMS se ejecutaron de acuerdo con una de las condiciones que se dan a continuación (cuando se dan proporciones de disolventes, las proporciones son en volumen):

5 LCMS ácida de 2 minutos

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

10 O

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

15

LCMS ácida de 4,5 minutos

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

20

25

LCMS 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 tamaño de partícula de 5 micrómetros
 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 reequilibrado, 2,0 ml/min de caudal
 UV: 220 nm-254 nm DAD
 Temperatura: 40 °C

30

35 LCMS ácida de 6 minutos

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

40

LCMS básica de 6 minutos

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

45

LCMS ácida de 30 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: Phenomenex fase C18 Gemini 150 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros
 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

50

55

LCMS básica de 30 minutos

Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua

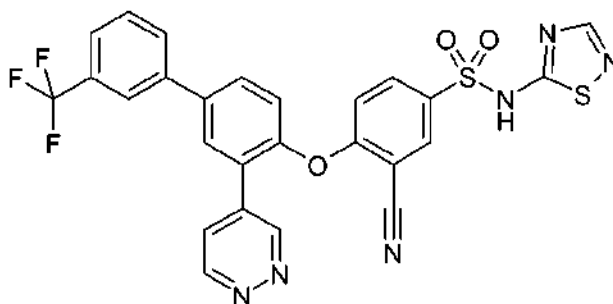
Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en metanol

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

5 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

Ejemplo 1**3-Ciano-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

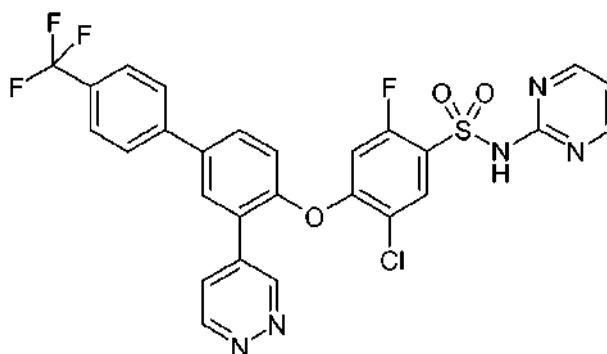
10

Se disolvió 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 20, 386 mg, 0,52 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 1 % de ácido acético en diclorometano a 10 % de metanol y 1 % de ácido acético en diclorometano) seguido de una segunda purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 25 %).

15

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,05 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,67 (m, 2H), 7,91-8,05 (m, 7H), 8,20 (m, 1 H), 9,20 (m, 1 H), 9,50 (m, 1 H).

20 LCMS t_R = 5,14 minutos MS m/z 581 [MH]⁺.

Ejemplo 2**5-Cloro-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida**

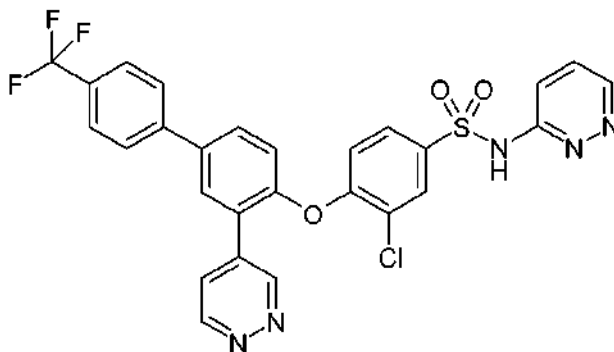
25

Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 48) 356 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 42 %).

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 6,85 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 8,10 (m, 1 H), 8,40 (m, 2H), 9,20 (m, 1 H), 9,50 (m, 1 H).

LCMS t_R = 3,12 minutos MS m/z 602 [MH]⁺.

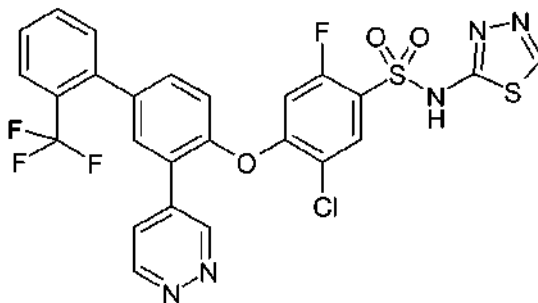
Ejemplo 3

3-Cloro-N-piridazin-3-il-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-cloro-N-(metoximetil)-N-piridazin-3-il-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida y 3-cloro-N-[(3E)-2-(metoximetil)piridazin-3(2H)-iliden]-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida (Preparación 49, 85 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,34 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 33 %).

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,10 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,80 (m, 3H), 7,90 (m, 4H), 8,05 (m, 3H), 8,30 (m, 1 H), 9,20 (m, 1 H), 9,55 (m, 1 H).

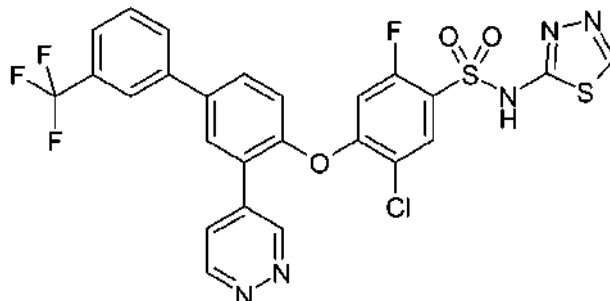
LCMS t_R = 3,20 minutos MS m/z 584 [MH]⁺, 582 [MH]⁻.

Ejemplo 4**5-Cloro-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 23, 339 mg, 0,45 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 27 %).

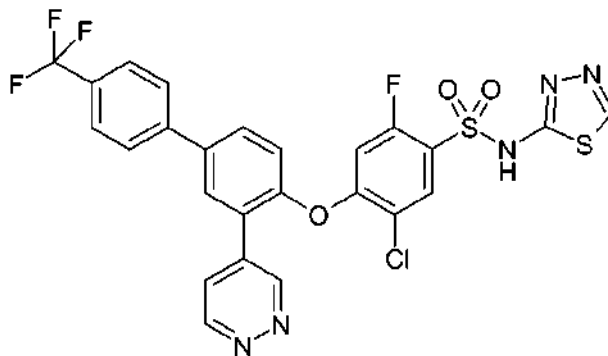
RMN ¹H (CD₃OD): δ 6,91 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,58 (t, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,92-7,97 (m, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

LCMS t_R = 3,26 minutos MS m/z 608,1 [MH]⁺, 606,1 [MH]⁻.

Ejemplo 5**5-Cloro-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 22, 266 mg, 0,35 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se forma un precipitado que se recogió por filtración y se trituroó con acetonitrilo para proporcionar un sólido. El filtrado y el sólido se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (67 mg, 31 %).

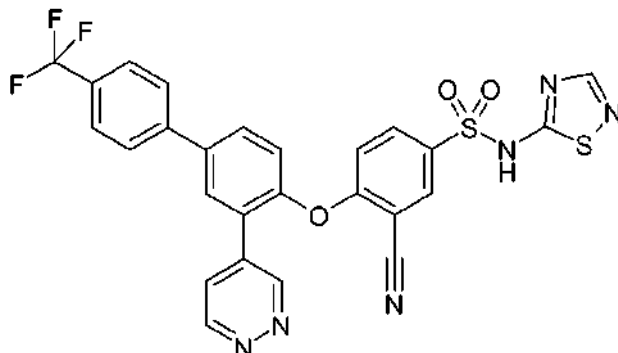
10 RMN ¹H (CD₃OD); δ 6,95 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 1 H), 7,95-8,05 (m, 5H), 8,60 (s, 1 H), 9,25 (m, 1 H), 9,55 (m, 1 H).
LCMS t_R = 3,43 minutos MS m/z 608 [MH]⁺, 606 [MH]⁻.

Ejemplo 6**15 5-Cloro-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

20 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 24, 213 mg, 0,28 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (44 mg, 26 %).

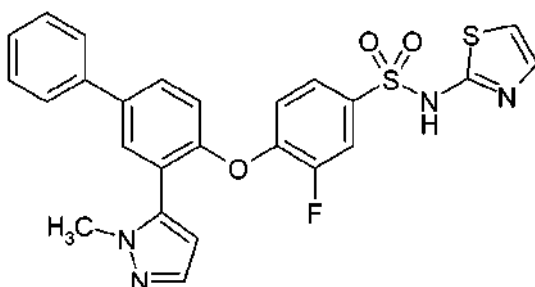
RMN ¹H (CD₃OD): δ 6,95 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1 H), 7,90-8,05 (m, 5H), 8,60 (s, 1 H), 9,25 (m, 1 H), 9,55 (m, 1 H).
LCMS t_R = 3,44 minutos MS m/z 608 [MH]⁺, 606 [MH]⁻.

25

Ejemplo 7**3-Ciano-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvió 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 26, 210 mg, 0,29 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se purificó mediante trituración con diclorometano seguido de cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (77 mg, rendimiento).

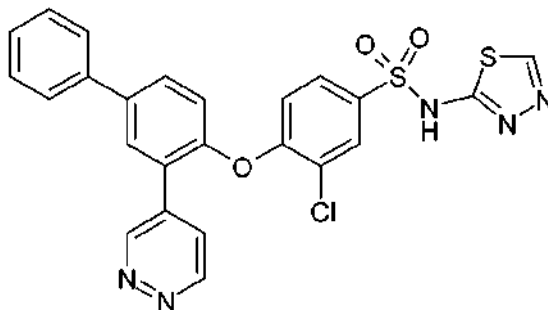
10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,11 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,82 (d, 2H), 7,84-7,88 (m, 3H), 8,00-8,10 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,24 (s, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H).
LCMS t_R = 4,89 minutos MS m/z 581 [MH]⁺.

Ejemplo 8**3-Fluoro-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida**

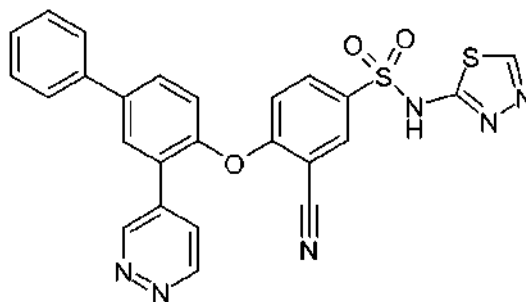
15 Una solución de cloruro de 3-fluoro-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonilo (Preparación 31, 350 mg, 0,79 mmol) y 2-aminotiazol (158 mg, 1,58 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó a pH 4-5 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (3 x 5 ml) y solución salina saturada (1 x 5 ml), a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 35 % de acetato de etilo en hexano) seguido de trituración con pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (75 mg, 19 %).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,76 (s, 3H), 6,31 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,48 de (t, 2H), 7,56 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,72-7,76 (m, 3H), 12,82 (s, 1 H).

25

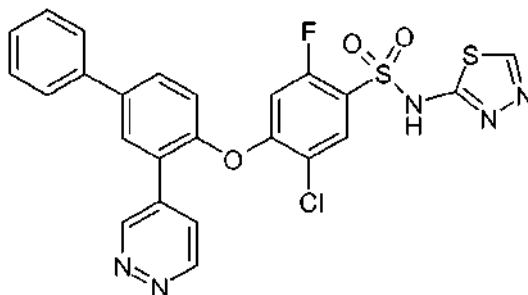
Ejemplo 9**3-Cloro-4-[(3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvieron 3-piridazin-4-ilbifenil-4-ol (Preparación 4, 40 mg, 0,16 mmol) y 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 17, 72 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (67 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se separó, se concentró al vacío, se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A
 10 continuación, la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™, 12 g de sílice, elución en gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en heptano). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 49 %).
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,18 (d, 1 H), 7,21 (m, 2H), 7,39 (m, 1 H), 7,45 (m, 2H) 7,69 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H), 7,84 (m, 2H), 7,95 (m, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,24 (m, 1 H), 9,51 (m, 1 H).
 15 LCMS t_R = 1,66 minutos MS m/z 522 [MH]⁺.

Ejemplo 10**3-Ciano-4-[(3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

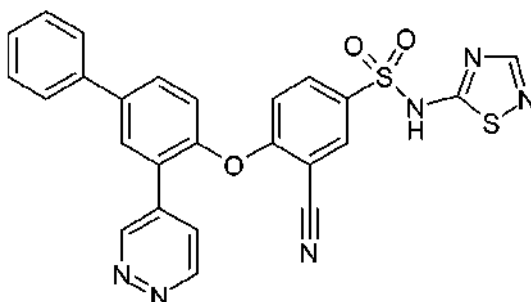
20 Se disolvieron 3-piridazin-4-ilbifenil-4-ol (Preparación 4, 50 mg, 0,2 mmol) y 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 15, 87,3 mg, 0,2 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se separó, se concentró al vacío, se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (ISCO™, 12 g, C18, agua:acetonitrilo 20:1 a agua:acetonitrilo 1:4). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 24 %).
 25 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,04 (d, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,49 (m, 2H) 7,73 (m, 2H) 7,90 (m, 1 H) 7,97 (m, 3H), 8,17 (d, 1 H) 8,54 (s, 1 H), 9,19 (m, 1 H), 9,45 (m, 1 H).
 LCMS t_R = 1,61 minutos MS m/z 513 [MH]⁺.

30

Ejemplo 11**5-Cloro-2-fluoro-4-[(3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 25, 124 mg, 0,18 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (ISCO™, 12 g, C18, agua:acetonitrilo 20:1 a agua:acetonitrilo 1:4). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 mg, 63 %).

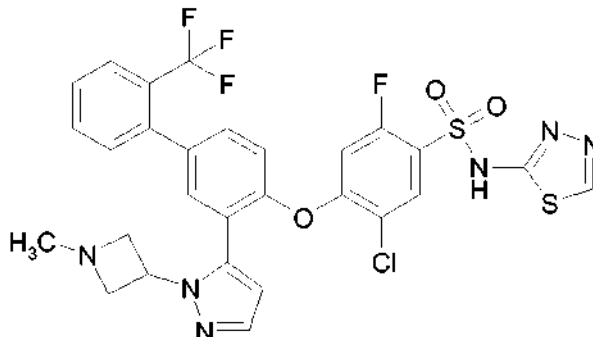
RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,20 (d, 1 H) 7,28 (d, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,48 (m, 2H) 7,78 (m, 2H) 7,84 (m, 1 H) 7,90 (d, 1 H), 7,94 (m, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 8,78 (s, 1 H), 9,27 (m, 1 H) 9,50 (m, 1 H).
LCMS t_R = 1,71 minutos MS m/z 540 [MH]⁺.

Ejemplo 12**3-Ciano-4-[(3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

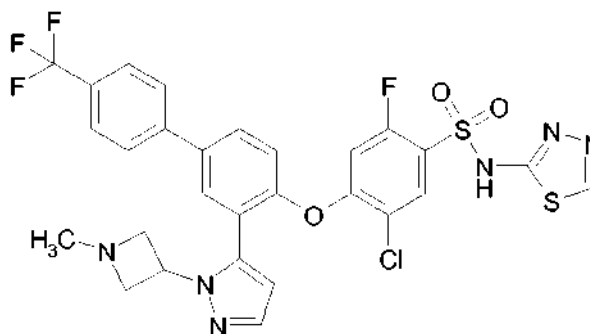
Se añadieron 3-piridazin-4-ilbifenil-4-ol (Preparación 4, 50 mg, 0,2 mmol) y 3-ciano-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (Preparación 47, 50 mg, 0,2 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. El material en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna en fase inversa (ISCO™, 4 g, C18, agua:acetonitrilo 20:1 a agua:acetonitrilo 3:2). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, 24 %).

RMN ¹H (CD₃OD): δ 6,98 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,46 (m, 2H) 7,70 (m, 2H) 7,84 (m, 1H) 7,93 (m, 3H), 8,00 (m, 1H) 8,16 (d, 1H), 9,17 (m, 1H) 9,45 (m, 1H).
LCMS t_R = 1,23 minutos MS m/z 550 [MK]⁺.

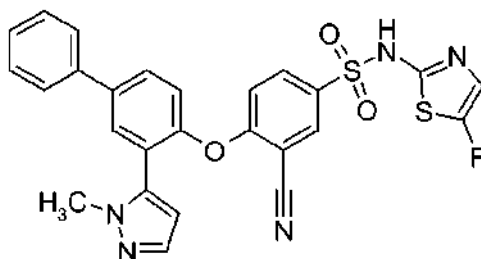
Ejemplo 13

5-Cloro-2-fluoro-4-({3-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-5-il]-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

5 A una suspensión de 4-[[3-(1-azetidín-3-il-1H-pirazol-5-il)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 46, 42,9 mg, 0,0659 mmol) en metanol (0,10 ml), diclorometano (1,72 ml) y ácido acético (0,10 ml) se añadió formaldehído (37 % p/p, 16,7 μ l, 0,224 mmol). A continuación, la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42,6 mg, 0,201 mmol) a la reacción que se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (3 x 2 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (58,0 mg). El sólido se purificó por B-HPLC para proporcionar el compuesto del título.
 10 LCMS t_R = 2,54 minutos (procedimiento QC básico) MS m/z 665 [MH]⁺, 663 [MH]⁻.

15 **Ejemplo 14****5-Cloro-2-fluoro-4-({3-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-5-il]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

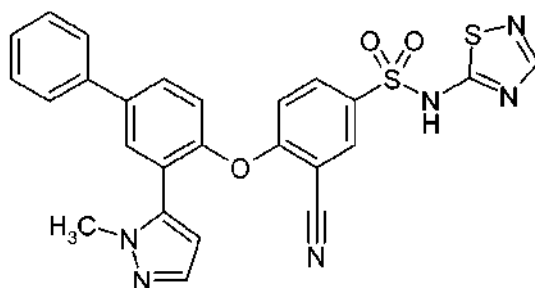
20 A una suspensión de 4-[[3-(1-azetidín-3-il-1H-pirazol-5-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 41, 46,3 mg, 0,0711 mmol) en metanol (0,11 ml), diclorometano (1,86 ml) y ácido acético (0,11 ml) se añadió formaldehído (37 % p/p, 19,6 μ l, 0,263 mmol). A continuación, la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (45,9 mg, 0,217 mmol) a la reacción que se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (3 x 2 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una goma transparente (58,0 mg). La goma transparente se purificó por B-HPLC para proporcionar el compuesto del título.
 25 LCMS t_R = 2,77 minutos (procedimiento QC ácido) MS m/z 665 [MH]⁺, 663 [MH]⁻.

Ejemplo 15**3-Ciano-N-(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida**

5 A una solución agitada de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol (Preparación 28, 188 mg, 0,75 mmol) y carbonato potásico (173 mg, 1,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió 3-ciano-4-fluoro-N-(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 34, 151 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con 40 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (127 mg, 48 %).

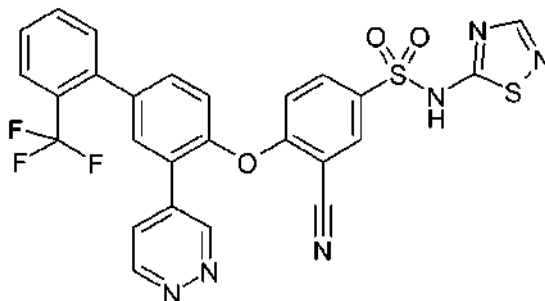
10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,78 (s, 3H), 6,26 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,84 (d, 1 H), 7,90-7,95 (m, 2H), 8,14 (d, 1 H).

15 LCMS t_R = 3,24 minutos MS m/z 532 [MH]⁺.

Ejemplo 16**3-Ciano-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

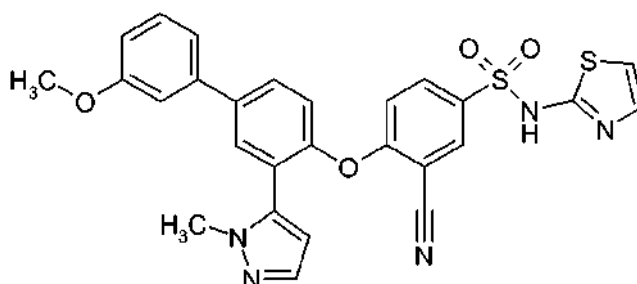
20 A una solución agitada de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol (Preparación 28, 44,1 mg, 0,176 mmol) y carbonato potásico (30,4 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió 3-ciano-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (Preparación 47, 50,0 mg, 0,176 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 99 %).

25 LCMS t_R = 3,22 minutos MS m/z 515 [MH]⁺.

Ejemplo 17**3-Ciano-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvió 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 21, 400 mg, 0,55 mmol) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-15 % de metanol en diclorometano), seguido de trituración en *tert*-butilmetil éter. El residuo se purificó adicionalmente mediante una columna de lecho de sílice (0 %-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,01 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,18 (d, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

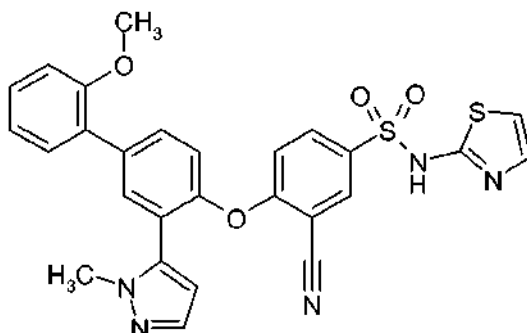
Ejemplo 18**3-Ciano-4-[[3'-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

15 A una solución de 4-[4-bromo-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-3-ciano-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-tiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 88, 98,5 mg, 0,148 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (48 mg, 0,32 mmol) y carbonato potásico (62,5 mg, 0,452 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (22,5 mg, 0,0195 mmol) y la mezcla se roció dos veces con argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía automatizada en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexanos para producir un aceite transparente. Este aceite se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 10 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía automatizada en columna ultrarrápida (elución en gradiente de 0 %-5 % de metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título (49 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,70 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,28 (m, 1 H), 6,90 (m, 2H), 6,96 (m, 1 H), 7,36 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,43 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H), 7,94 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 12,80 (s, 1H).

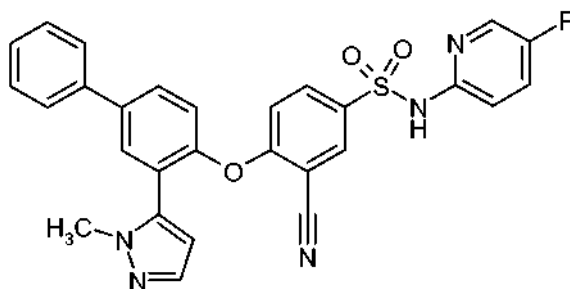
25 LCMS t_R = 1,70 minutos; MS m/z 544 [MH]⁺.

30

Ejemplo 19**3-Ciano-4-[[2'-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida**

5 A una solución de 4-[4-bromo-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-3-ciano-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-tiazol-2-il-benzenosulfonamida (Preparación 88, 98,5 mg, 0,148 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (48 mg, 0,32 mmol) y carbonato potásico (62,5 mg, 0,452 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (22,5 mg, 0,0195 mmol) y la mezcla se roció dos veces con argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía automatizada en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexanos para dar un aceite transparente. Este aceite se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 10 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía automatizada en columna ultrarrápida (elución en gradiente de 0 %-5 % de metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título (50 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

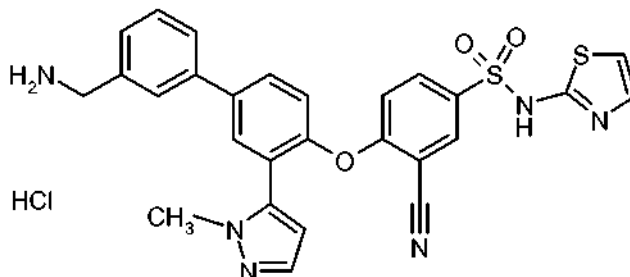
10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,29 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,70 (m, 1 H), 7,77 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,15 (m, 1 H), 12,80 (s, 1 H). LCMS t_R = 1,63 minutos; MS m/z 544 [MH]⁺.

Ejemplo 20**20 3-Ciano-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]benzenosulfonamida**

25 En un vial de presión cerrado herméticamente, se agitaron 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol (Preparación 107, 47 mg, 0,19 mmol), 3-ciano-4-fluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzenosulfonamida (documento WO2010079443, 50 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmol) a 90 °C en dimetilsulfóxido durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico 2 M (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el precipitado resultante se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS t_R = 3,73 minutos, MS m/z 526 [MH]⁺.

Ejemplo de Referencia 21

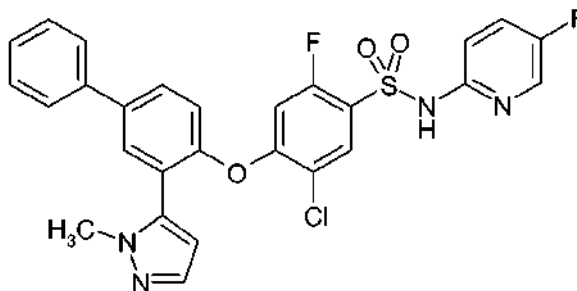
4-[[3'-(Aminometil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]-3-ciano-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida, sal de clorhidrato



- 5 Se disolvió {[4'-{2-ciano-4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonil]fenoxi}-3'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-3-il]metil}carbamato de *tert*-butilo (Preparación 77, 380 mg, 0,59 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se suspendió en éter dietílico frío (20 ml) y a continuación se filtró para proporcionar el compuesto del título (342 mg, 99 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,76 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 6,23 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,50 (m, 3H), 7,78 (m, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,94 (m, 3H), 8,10 (d, 1 H), 8,42 (s a, 3H).
LCMS t_R = 1,02 minutos MS m/z 543 [MH]⁺.

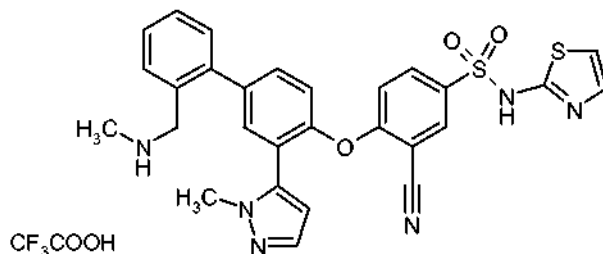
Ejemplo 22

5-Cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida



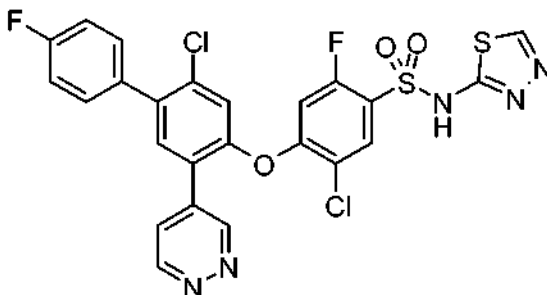
- 15 Se agitaron 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 105, 23 mg, 0,04 mmol), 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol (Preparación 107, 9 mg, 0,04 mmol) y carbonato potásico (15 mg, 0,11 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con HCl 2 M acuoso (3 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 ml). La fase de diclorometano se secó a través de un cartucho de separación de fase seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético (500 μl). La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó que reposara a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató a continuación con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La fase de diclorometano se separó, se secó a través de un cartucho de separación de fase y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 45 %).
- 20 LCMS t_R = 2,55 minutos, MS m/z 551 [M-H]⁻.
- 25

Ejemplo de Referencia 23

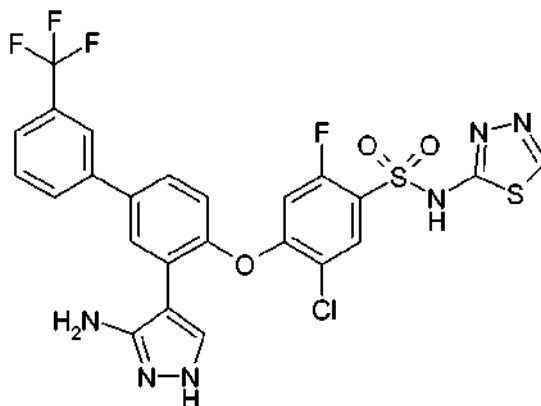
3-Ciano-4-({2'-[(metilamino)metil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il}oxi)-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida, sal de trifluoroacetato

- 5 Se disolvió {[4'-{2-ciano-4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonyl]fenoxi}-3'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 65, 64 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de la sal trifluoroacetato.
- 10 LCMS $t_R = 2,29$ minutos MS m/z 557 $[MH]^+$, 555 $[M-H]^-$.

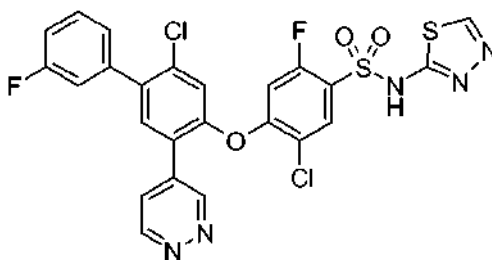
Ejemplo 24

5-Cloro-4-{[2-cloro-4'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-il]oxi}-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida

- 15 Se disolvió 5-cloro-4-(2-cloro-4'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida (Preparación 70, 220 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió metanol (5 ml) para interrumpir la reacción y la suspensión se agitó vigorosamente durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró a través de Celite™ y se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en metanol caliente (5 ml) y los sólidos remanentes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró para dar el compuesto del título (77 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,33 (m, 3H), 7,52 (s, 1 H), 7,58 (dd, 2H), 7,78 (s, 1 H), 7,92 (d, 2H), 8,80 (s, 1 H), 9,26 (d, 1 H), 9,46 (s, 1 H).
- 25 LCMS $t_R = 3,34$ minutos MS m/z 592 $[M^{35}ClH]^+$.

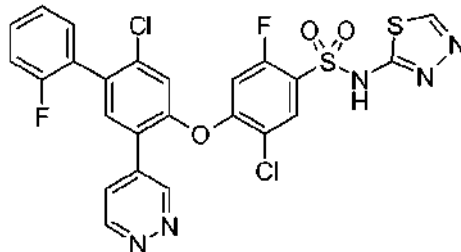
Ejemplo 25**4-[[3-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida**

- 5 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(3-(3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)bifenil-4-iloxi)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 86, 0,15 g, 0,17 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se añadieron carbonato potásico (117 mg, 0,85 mmol), ditionito sódico (0,15 g, 0,85 mmol) y agua (1 ml) y la reacción se calentó a 40 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa usando acetonitrilo/agua (5/95 a 95/5 con 0,05 % de ácido fórmico) como eluyente para dar el compuesto del título (5,2 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,30 (s, 2H), 6,55 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,62 (m, 4H), 7,90 (m, 4H), 8,55 (s, 1 H).
 15 LCMS t_R = 2,75 minutos, MS m/z 611 [MH]⁺.

Ejemplo 26**5-Cloro-4-[[2-cloro-3'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-il]oxi]-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida**

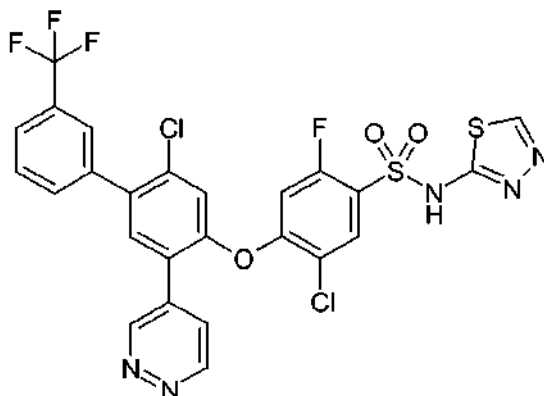
- 20 Se disolvió 5-cloro-4-(2-cloro-3'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 66, 165 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió metanol (5 ml) para interrumpir la reacción y la suspensión se agitó vigorosamente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y el precipitado resultante se filtró a través de Celite™ y se lavó con diclorometano (2 x 5 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y metanol y se pasó a través de un lecho corto de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98:2). El material obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (diclorometano/metanol/ácido acético 97:3:0,5) para dar el compuesto del título (17 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 6,28 (t, 1 H), 7,40 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,82 (s, 1 H), 7,94 (m, 2H), 8,82 (s, 1 H), 9,28 (d, 1 H), 9,52 (s, 1 H).
 30 LCMS t_R = 3,36 minutos MS m/z 592 [MH]⁺.

Ejemplo 27

5-Cloro-4-[[2-cloro-2'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-il]oxi]-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

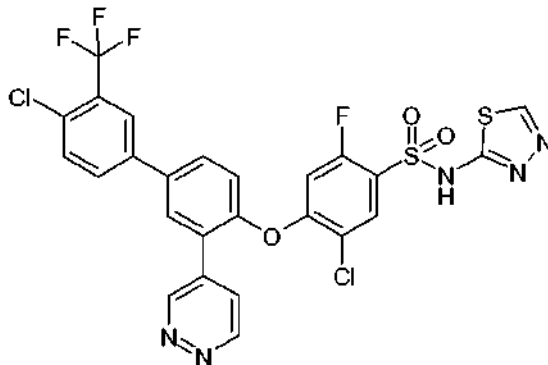
- 5 Se disolvió 2-cloro-2'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol (Preparación 74, 100 mg, 0,4 mmol) en DMSO (2 ml) y se añadió carbonato potásico (92 mg, 0,66 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 154 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). El acetato de etilo se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó para dar 5-cloro-4-(2-cloro-2'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (220 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 10 LCMS t_R = 3,70 minutos, MS m/z 742 [MH]⁺.
La 5-cloro-4-(2-cloro-2'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (220 mg) en bruto se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía en fase inversa usando acetonitrilo:agua:0,05 % de ácido fórmico seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 9:1 para dar el compuesto del título (8,5 mg, 3,5 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 LCMS t_R = 2,94 minutos, MS m/z 592 [MH]⁺.

Ejemplo 28

5-Cloro-4-[[2-cloro-5-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

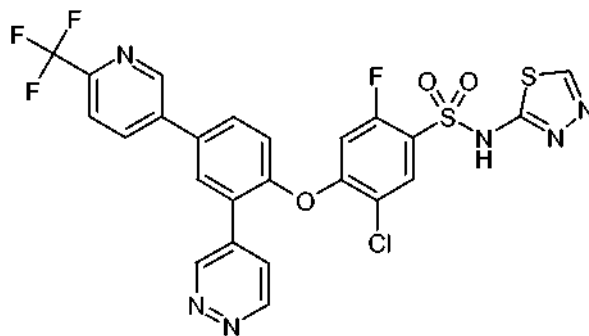
- 25 Se disolvió 5-cloro-4-(2-cloro-5-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 53, 231 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió metanol (2 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se evaporó y se formó un azeótropo con metanol (2 x 10 ml). El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). El acetato de etilo se separó y se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con diclorometano:metanol:ácido acético de 100:0:0 a 95:5:0,5 en etapas de un 1 % de metanol. El producto de la columna se agitó en diclorometano (10 ml) durante 20 minutos, el sólido se retiró por filtración, y se agitó en diclorometano (5 ml) a reflujo durante 10 minutos. El sólido se filtró para dar el compuesto del título (45 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,38 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,84-7,94 (m, 6H), 8,80 (s, 1 H), 9,27 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H).
- 35 LCMS (5,0 min) t_R = 3,52 minutos, MS m/z 642 [MH]⁺.

Ejemplo 29

5-Cloro-4-{[4'-cloro-3-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi}-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- 5 Se disolvió 5-cloro-4-(4'-cloro-3-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 57, 135 mg, 0,17 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (5 ml), se añadió metanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). El acetato de etilo se separó, se secó sobre MSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol:ácido acético de 100:0:0 a 95:4:0,4 para dar el compuesto del título (75 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

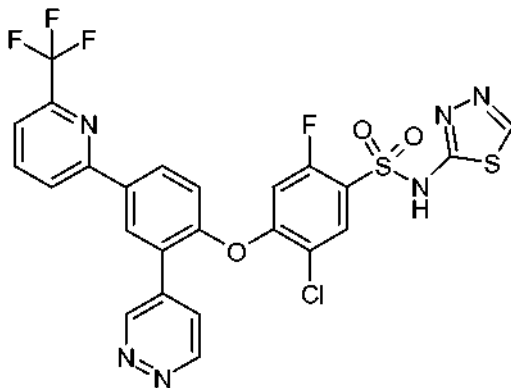
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,84, (d 1 H), 7,94 (m, 3H), 8,10 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,31 (d, 1 H), 9,55 (s, 1 H).
LCMS (5,0 min) t_R = 3,56 minutos, MS m/z 642 [MH]⁺.

15 **Ejemplo de Referencia 30****5-Cloro-2-fluoro-4-{2-(piridazin-4-il)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenoxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida**

- 20 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(2-(piridazin-4-il)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenoxi)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 58, 250 mg, 0,329 mmol) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,9 ml, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en fase inversa en el sistema ISCO usando acetonitrilo:agua:ácido fórmico al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

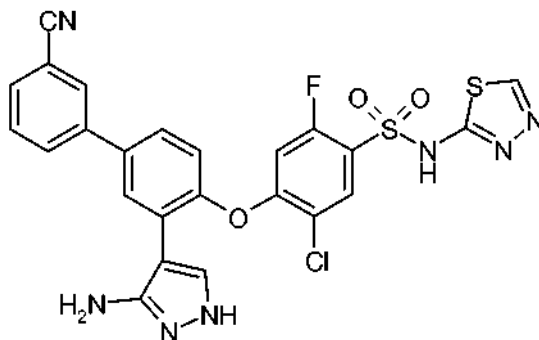
25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,30 (dd, 2H), 7,80 (d, 1 H), 7,89-8,02 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,56 (s, 1H). RMN ¹⁹F (400 MHz, d₆-DMSO): δ -66,2, -106,7
LCMS t_R = 3,13 minutos, MS m/z 609 [MH]⁺.

Ejemplo de Referencia 31

5-Cloro-2-fluoro-4-{2-(piridazin-4-il)-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenoxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- 5 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(2-piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-il)fenoxi-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 82, 50 mg, 0,06 mmol) en solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa usando acetonitrilo:agua:0,5 % de ácido fórmico para dar el compuesto del título (9,8 mg, 25 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,35 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,90 (m, 3H), 8,24 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,36 (d, 1 H), 9,58 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,27 minutos, MS m/z 609 [MH]⁺.

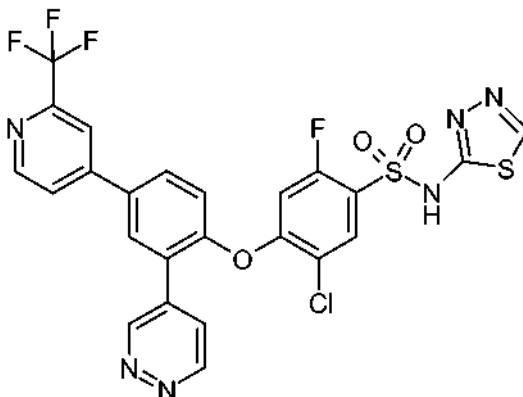
Ejemplo de Referencia 32

4-{[3-(5-Amino-1H-pirazol-4-il)-3'-cianobifenil-4-il]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- Se disolvió 5-cloro-4-(3'-ciano-3-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-iloxi)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 62, 51 mg, 0,0853 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se calentó a 50 °C. Se añadieron carbonato potásico (58,8 mg, 0,426 mmol) seguido de ditionito sódico (59,4 mg, 0,341 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de solución salina (3 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa.
- 20 LCMS t_R = 2,44 minutos, MS m/z 568 [MH]⁺.

25

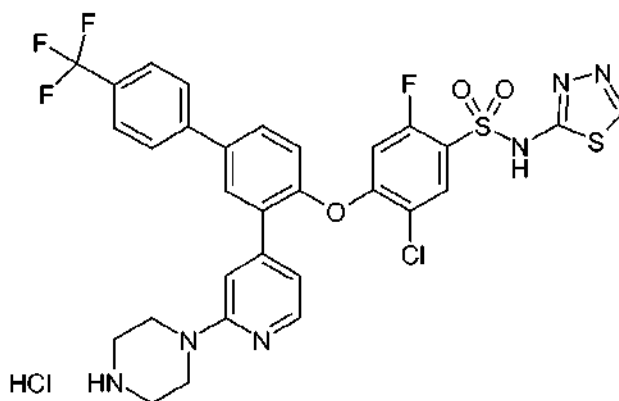
Ejemplo de Referencia 33

5-Cloro-2-fluoro-4-{2-(piridazin-4-il)-4-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenoxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- 5 Se disolvió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(2-piridazin-4-il)-4-(2-trifluorometil)-piridina-4-il)fenoxi)-N-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 78, 0,2 g, 0,26 mmol) en una mezcla de una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4 ml) y metanol (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa usando acetonitrilo:agua:0,5 % de ácido fórmico para dar el compuesto del título (26 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,02 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 8,02 (m, 4H), 8,10 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,57 (s, 1H).
LCMS t_R = 3,10 minutos, MS m/z 609 [MH]⁺.

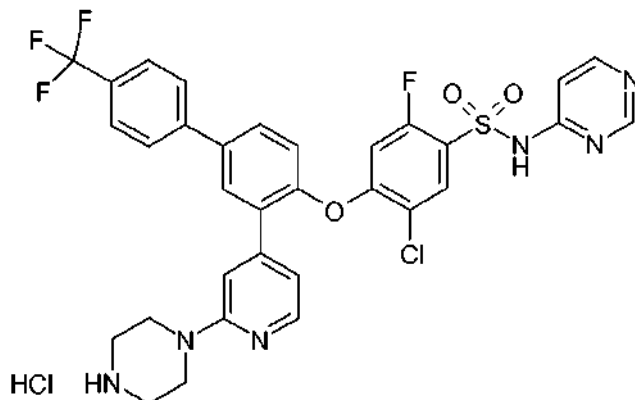
Ejemplo 34

- 15 **5-Cloro-2-fluoro-4-({3-[2-(piperazin-1-il)piridin-4-il]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida, clorhidrato**



- Se disolvió 4-(4-(4-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 113, 340 mg, 0,361 mmol) en metanol (1 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en fase inversa usando el sistema ISCOTM y acetonitrilo/agua 5/95 - 95/5 con ácido fórmico al 0,1 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,08 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80-7,95 (m, 4H), 7,98 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H).
- 25 RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ -107,4, -60,9.
LCMS t_R = 2,53 minutos. MS m/z 691 [MH]⁺.

Ejemplo 35

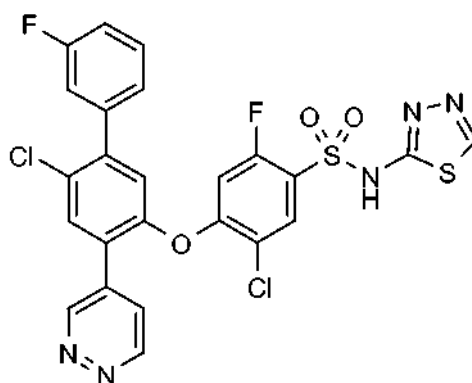
5-Cloro-2-fluoro-4-({3-[2-(piperazin-1-il)piridin-4-il]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida, sal de clorhidrato

- 5 Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió a una solución de 4-(4-(4-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(pirimidin-4-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 109, 310 mg, 0,332 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,08 (s a, 4H), 3,72 (s a, 4H), 6,61 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,78-7,87 (m, 5H), 7,95-7,99 (m, 3H), 8,12 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, d₆-DMSO): δ -108,02 (F), -60,91 (CF₃).

LCMS t_R = 2,95 minutos, m/z 685 [MH]⁺.

15 **Ejemplo de Referencia 36****5-Cloro-4-[(6-cloro-3'-fluoro-4-piridazin-4-il)bifenil-3-il]oxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

- 20 Se disolvió 5-cloro-4-(6-cloro-3'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 97, 60 mg, 0,08 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (5 ml). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:ácido acético (97:2,7:0,3) para dar 30 mg del compuesto del título. El compuesto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3,6 mg, 7,5 %) en forma de un sólido.

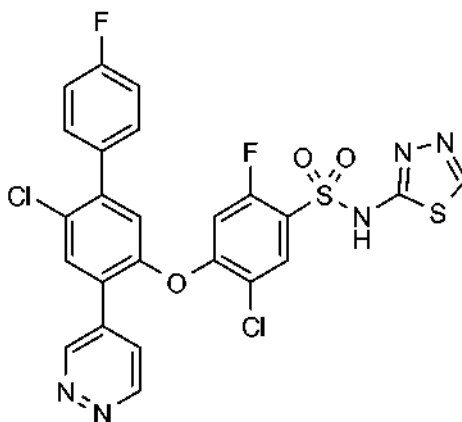
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,36 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,87-7,89 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,28-9,29 (m, 1 H), 9,44-9,45 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -107, -113.

LCMS (proceso ácido de 4,5 min) t_R = 3,34 minutos, m/z 592 [MH]⁺.

Ejemplo de Referencia 37

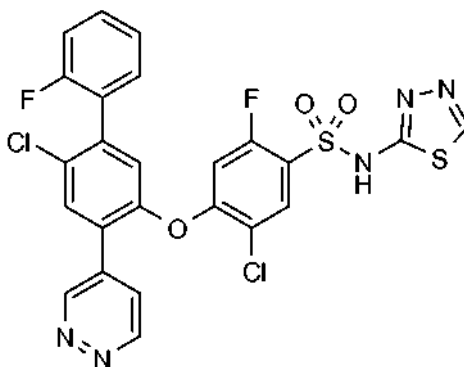
5-Cloro-4-[(6-cloro-4'-fluoro-4-piridazin-4-il)bifenil-3-il]oxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



- Se disolvió 5-cloro-4-(6-cloro-4'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 101, 100 mg, 0,13 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió metanol (50 ml) a la mezcla de reacción y la suspensión se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (disolvente A: 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo, disolvente B: 0,05 % de ácido fórmico en agua; caudal: 12,5 ml/min; gradiente: 0 min con 10 % de A, 2,5 min con 10 % de A, 32,5 min con 95 % de A, 37,5 min con 95 % de A y a continuación vuelta a las condiciones iniciales) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 60 %) en forma de un sólido.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,55 (s, 1 H), 9,23 (m, 1 H), 9,47 (m, 1 H).
- RMN ¹⁹F (400 MHz, CD₃OD + gotas de CD₃CN): δ -107,7, -115,3.
- LCMS t_R = 3,31 minutos MS m/z 592 [MH]⁺.

Ejemplo de Referencia 38

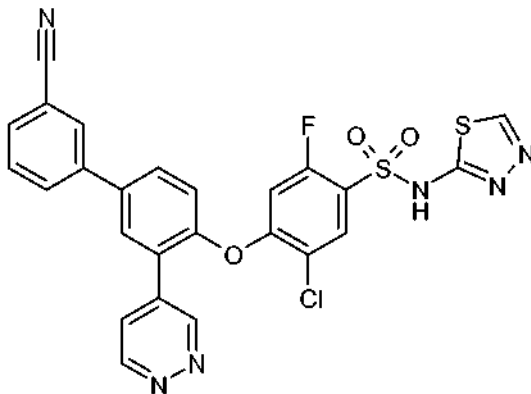
5-Cloro-4-[(6-cloro-2'-fluoro-4-piridazin-4-il)bifenil-3-il]oxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



- Se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1,5 ml, 6,00 mmol) a una solución de 5-cloro-4-(6-cloro-2'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 92, 220 mg, 0,27 mmol) en metanol (1,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se disolvió en dimetilsulfóxido (4,0 ml) y metanol (2,0 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol (2,0 ml) y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex Luna C18 5u 110A 21,2 x 150 mm usando acetonitrilo:agua como eluyente para dar el compuesto del título (92 mg, 56 %) en forma de un sólido de color beige.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,44 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,31 (dd, 1H), 9,49 (t, 1 H).
- RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -106,66, -114,13.
- LCMS (4,5 min) t_R = 3,26 minutos MS m/z 592 [MH]⁺.

Ejemplo de Referencia 39

5-Cloro-4-[(3'-ciano-3-(piridazin-4-il)bifenil-4-il)oxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



Se disolvió 5-cloro-4-(3'-ciano-3-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 118, 550 mg, 0,77 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se evaporó conjuntamente con metanol y a continuación se purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua ambos con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título (303 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

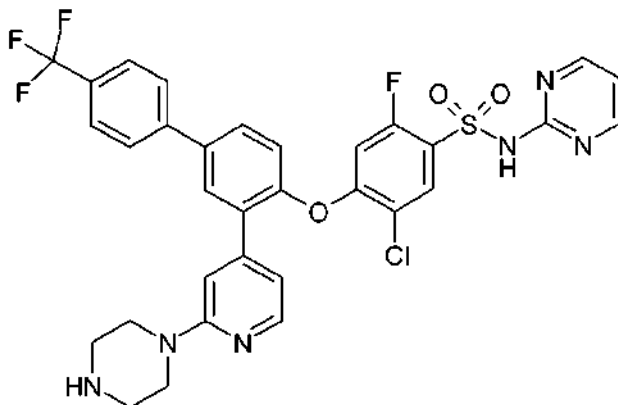
LCMS t_R = 2,62 minutos, MS m/z 565 [MH]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,31-7,25 (m, 2H), 7,68 (t, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1 H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,35 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,30 (d, 1 H), 9,55 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, d₆-DMSO): δ -106,67 (s, 1 F).

Ejemplo 40

5-Cloro-2-fluoro-4-[[3-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida



Se disolvió 4-(4-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 122, 360 mg, 0,385 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua ambos con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título (30 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona): δ 3,12 (s a, 4H), 3,72 (s a, 4H), 6,25 (d, 1 H), 6,60 (s, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 5H), 8,02-7,99 (m, 2H), 8,34-8,32 (m, 3H), 8,65 (s a, 2H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, acetona-d₆): δ -108,65 (F), -62,52 (CF₃).

LCMS t_R = 2,36 minutos, MS m/z 685 [MH]⁺.

Los siguientes Ejemplos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los Esquemas mencionados anteriormente, los Ejemplos anteriores y las correspondientes Preparaciones, o mediante procedimientos similares a cualquiera de los mismos:

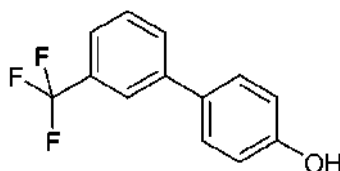
5-cloro-2-fluoro-4-[[3-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;

4-[[3-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida; y

5 5-cloro-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida.

Preparación 1

3'-(Trifluorometil)bifenil-4-ol

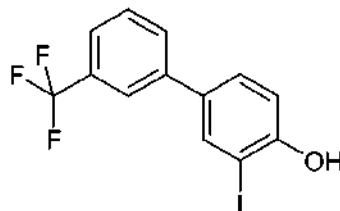


Una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (6,9 g en 18 ml de agua, 82 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 3-trifluorometilbencenoborónico (7,77 g, 41 mmol) y 4-yodofenol (6,0 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,58 g, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa 2 M de HCl y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, 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 (elución en gradiente de 5 %-40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,17 g, 30 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 4,95 (s a, 1 H), 6,95 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 4H), 7,70 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H).

Preparación 2

3-Yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol

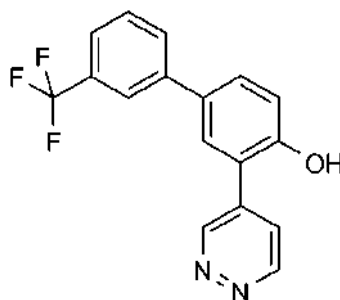


A una solución de 3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 1, 2,17 g, 9,11 mmol) en ácido acético (20 ml) a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (2,05 g, 9,11 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas antes de la adición de agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, 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 (elución en gradiente de 2 %-20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 39 %).

LCMS t_R = 3,54 minutos MS m/z 363 [M-H].

Preparación 3

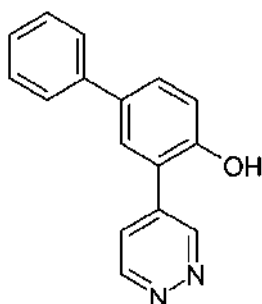
3-Piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol



5 A una solución de 4-(tributylestannil)piridazina (1,71 g, 4,64 mmol) y 3-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 2, 1,30 g, 3,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió fluoruro de cesio (1,10 g, 7,14 mmol). La mezcla se desgasificó antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (412 mg, 0,357 mmol), y a continuación se calentó a 45 °C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-20 % de metanol en diclorometano). El residuo se trituró con acetonitrilo y se filtró para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 37 %) en forma de un sólido.
 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,23 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,96-8,10 (m, 3H), 9,23 (s, 1 H), 10,48 (m, 1 H).
 LCMS t_R = 2,93 minutos MS m/z 317 [MH]⁺.

Preparación 4

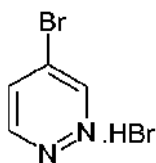
10 3-Piridazin-4-ilbifenil-4-ol



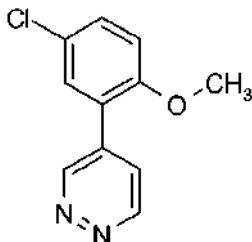
15 Se mezcló 3-yodobifenil-4-ol (1 g, 3,4 mmol) con 4-(tributylestannil)piridazina (1,25 g 3,4 mmol), fluoruro de cesio (1,03 g 6,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (195 mg, 0,17 mmol) y yoduro de cobre (128 mg 0,68 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La reacción se desgasificó 3 veces antes de colocarse en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 45 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetonitrilo (20 ml), se lavó con heptano (2 x 20 ml), a continuación se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™, 40 g, elución en gradiente de 50 %-100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,11 (d, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,42 (m, 2H) 7,63 (m, 1H) 7,68 (m, 2H) 7,78 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H) 9,23 (m, 1 H), 9,57 (m, 1 H) 10,38 (s a, 1 H).
 LCMS t_R = 1,52 minutos MS m/z 249 [MH]⁺.

Preparación 5

Bromhidrato de 4-bromopiridazina



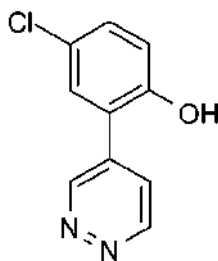
25 Se suspendieron 3-bromofurano (15 g, 102 mmol) y acetato potásico (27,6 g, 281 mmol) en ácido acético (90 ml). Se añadió gota a gota bromo (5,26 ml, 102 mmol) en ácido acético (45 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante una hora y a continuación se concentró al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno (x 3). El residuo se disolvió en etanol (150 ml) y se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (15 ml, 309 mmol) a la solución, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se diluyó con *tert*-butilmetil éter (300 ml) y solución salina acuosa saturada (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con una cantidad adicional de *tert*-butilmetil éter y a continuación con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (500 ml) y se añadió gota a gota ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml). Se formó un sólido de color pardo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se trituró con acetona y se filtró para producir el compuesto del título (11 g, 46 %) en forma de un sólido de color pardo.
 30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 8,11 (m, 1 H), 9,11 (d, 1 H), 9,49 (s, 1 H).
 35 LCMS t_R = 0,75 minutos MS m/z 159 [MH]⁺.

Preparación 6**4-(5-Cloro-2-metoxifenil)piridazina**

5 A un matraz purgado con argón que contenía tolueno (187 ml), etanol (20,6 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (132,3 ml) se añadieron bromhidrato de 4-bromopiridazina (Preparación 5, 15 g, 64 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxibencenoborónico (13,4 g, 72 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,2 g, 2,8 mmol). El matraz se purgó nuevamente con argón, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (x 3). La fase acuosa se basificó con hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó a continuación con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8 g, 58 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H), 6,96 (d, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,38-7,41 (dd, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 9,20-9,21 (d, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

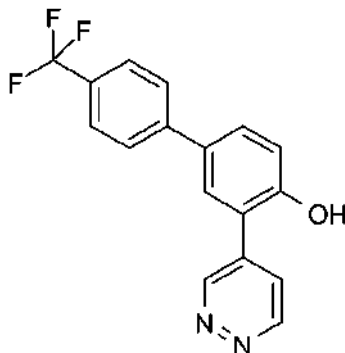
15 LCMS t_R = 2,89 minutos MS m/z 221 [MH]⁺.

Preparación 7**4-Cloro-2-piridazin-4-ilfenol**

20 A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)piridazina (Preparación 6, 22 g, 100 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (48 ml, 499 mmol) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió vertiéndola sobre hielo picado y basificando la mezcla a pH 8 con hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 80 %).

25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 6,99 (d, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 9,20 (d, 1H), 9,41 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

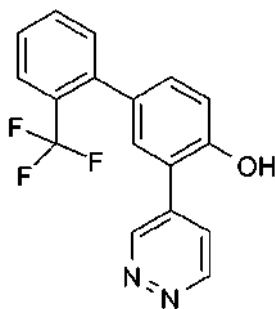
30 LCMS t_R = 2,81 minutos MS m/z 207 [MH]⁺.

Preparación 8**3-Piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

5 A una solución de 4-cloro-2-piridazin-4-ilfenol (Preparación 7, 1,5 g, 7,26 mmol) y ácido 4-trifluorometilbencenoborónico (3,45 g, 18,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, a continuación se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (371 mg, 0,726 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno y solución salina saturada, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y 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 (elución en gradiente de 0 % -100 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (940 mg, 41 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,13 (d, 1 H), 7,68-7,77 (m, 3H), 7,83-8,02 (m, 4H), 9,23 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 10,52 (s a, 1 H).

15 LCMS t_R = 2,36 minutos MS *m/z* 317 [MH]⁺.

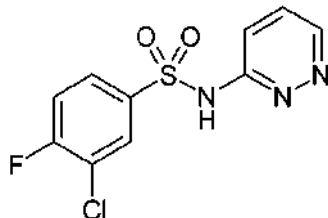
Preparación 9**3-Piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

20 A una solución de 4-cloro-2-piridazin-4-ilfenol (Preparación 7, 1,5 g, 7,26 mmol) y ácido 2-trifluorometilbencenoborónico (3,45 g, 18,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, a continuación se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (371 mg, 0,726 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-trifluorometilbencenoborónico (2,76 g, 14,5 mmol), carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol) y *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (371 mg, 0,726 mmol) y la mezcla se calentó durante un periodo

25 adicional de 24 horas a 115 °C. La reacción aún no se había completado, y por lo tanto se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (200 mg, 0,173 mmol). Dado que no se observó ningún progreso adicional de la reacción, la mezcla se diluyó con una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y 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 (elución en gradiente de 0 % -100 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (466 mg, 20 %).

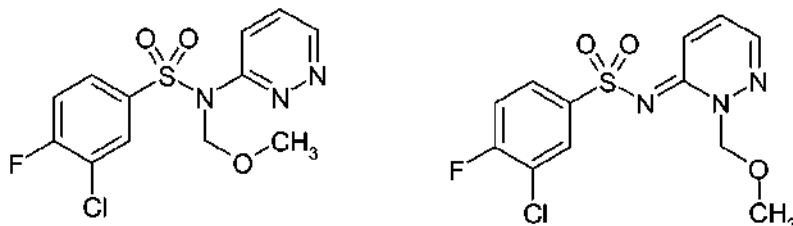
30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,25 (d, 1 H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,41-48 (m, 1 H), 7,52-7,60 (m, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,90-7,95 (m, 1 H), 9,10-9,18 (m, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

LCMS t_R = 2,37 minutos MS *m/z* 317 [MH]⁺.

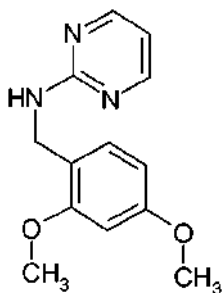
Preparación 10**3-Cloro-4-fluoro-N-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida**

5 A una solución de piridazin-3-amina (5,0 g, 52,63 mmol) en acetonitrilo anhidro (250 ml) se añadió cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (12,05 g, 52,63 mmol) seguido de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (5,9 g, 52,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se observó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-10 % de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, 35 %).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,58 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 8,35 (m a, 1 H), 14,62 (a, s 1 H).

Preparación 11**3-Cloro-4-fluoro-N-(metoximetil)-N-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida y 3-cloro-4-fluoro-N-[(3E)-2-(metoximetil)piridazin-3(2H)-iliden]benzenosulfonamida**

15 A 3-cloro-4-fluoro-N-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida (Preparación 10, 850 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,4 mmol) y clorometil metil éter (0,25 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar los compuestos del título en forma de una espuma de color pardo (910 mg, 91 %). El producto se aisló en forma de una mezcla de regioisómeros que se usó sin separación en la siguiente etapa. LCMS t_R= 1,26 minutos y 1,52 minutos MS m/z 332 [MH]⁺.

Preparación 12**25 N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-2-amina**

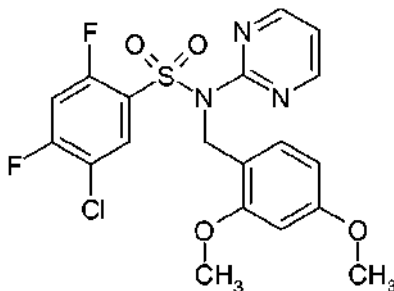
Una mezcla de 2-cloropirimidina (1,37 g, 12 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (2,61 g, 15,6 mmol) y trietilamina (2,51 ml, 18 mmol) en etanol (8 ml) se calentó en un microondas Biotage Initiator™ a 120 °C durante 15 minutos. La

mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 20-50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,14 g, 72 %).

RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,76 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,42 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 8,24 (m, 2H).

Preparación 13

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



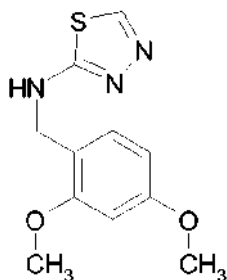
Una solución de (2,4-dimetoxibencil)-pirimidin-2-il-amina (Preparación 12, 736 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (3,30 ml, 3,30 mmol). La reacción se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos antes de enfriarse de nuevo a -78 °C. La solución resultante se añadió a una solución de cloruro de 3-cloro-4,6-difluorobencenosulfonilo (890 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C. Después de 30 minutos a esta temperatura la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 50-100 % diclorometano en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 19 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,47 (m, 1 H), 6,57 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,82 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,57 (m, 2H).

LCMS t_R = 1,77 minutos MS m/z 456 [MH]⁺.

Preparación 14

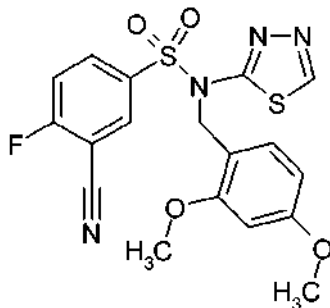
N-(2,4-Dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



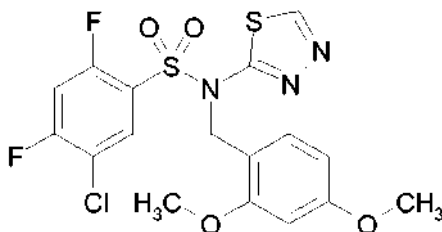
Se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (771 g, 4,64 mol) a una suspensión de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (391,2 g, 3,87 mol) en xileno (5,87 l) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se usó un aparato de Dean-Stark para retirar el agua. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (2,93 l). Se añadió tetrahidroborato sódico (73,17 g, 1,93 mol) en una única porción. A continuación se añadió metanol (782,8 ml) lentamente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Después de un periodo adicional de 30 minutos, se añadió agua (1 l) seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla bifásica se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano y se calentó a 43 °C para ayudar a la disolución. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 l) antes de concentrarse al vacío. El sólido resultante se suspendió en heptanos (2,5 l), se homogeneizó, se filtró, se lavó con *tert*-butilmetil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (715 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (d, 2H), 6,49 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

LCMS t_R = 1,36 minutos MS m/z 252 [MNa]⁺.

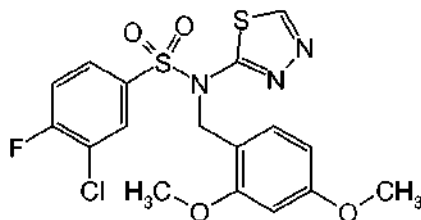
Preparación 15**3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 14, 5,72 g, 22,8 mmol) en 2-
 metiltetrahidrofurano (100 ml) y la suspensión se enfrió a -50 °C. Se añadió lentamente una solución 1 M de
 bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (34,1 ml, 34,1 mmol) durante 15 minutos. Esta suspensión se agitó a
 -50 °C durante 5 minutos, se calentó a 10 °C y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C. A continuación se añadió
 10 gota a gota una solución de cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonylo (10 g, 45,5 mmol) en tetrahidrofurano (20
 ml). La solución de color naranja pálido se dejó calentar a 20 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con
 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se añadió
 acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y se concentró al
 vacío para dar una goma de color naranja. La goma se disolvió en acetato de etilo y se eluyó a través de un lecho de
 sílice antes de purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™, 50 % de acetato de etilo en
 heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,96 g).
 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,59 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,14 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H),
 7,85 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,88 (s, 1 H).
 LCMS t_R = 3,21 minutos MS m/z 435 [MH]⁺.

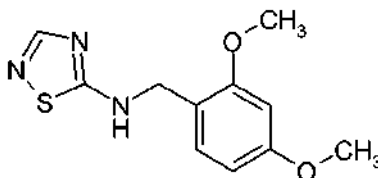
Preparación 16**5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

20 Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 14, 203,4 g, 0,809 mol) en 2-
 metiltetrahidrofurano (1,63 l) y la suspensión de color amarillo se enfrió a entre -38 °C y -45 °C. Se añadió
 lentamente una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (890 ml, 0,890 mol) durante 15
 25 minutos manteniendo la temperatura entre -38 °C y -45 °C para dar una suspensión de color naranja. Esta
 suspensión de color naranja se agitó de -38 °C a -45 °C durante 45 minutos y a continuación se añadió lentamente
 una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonylo, (200 g, 0,809 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (407
 ml) durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre -38 °C y -45 °C. La mezcla se calentó a 15 °C durante 1
 hora. La reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio (203,4 g, 3,80 mol) en agua (1,02 l) y se
 30 agitó vigorosamente durante 5 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (813,6 ml) y se
 concentró al vacío para dar un sólido de color naranja que se trituró con acetato de isopropilo (1,22 l) para
 proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-naranja (218,6 g).
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,35 (m, 2H), 6,26 (m, 1 H), 6,38 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H),
 7,83 (m, 1 H), 8,87 (m, 1 H).
 LCMS t_R = 1,76 minutos MS m/z 484 [MNa]⁺.

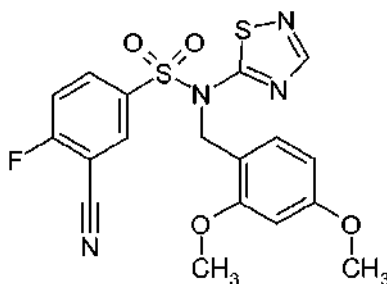
35

Preparación 17**3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en la Preparación 16, usando cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,91 g) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g).
LCMS t_R = 1,70 minutos MS m/z 466 [MNa]⁺.

Preparación 18**N-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina**

10 Una mezcla de 5-amino-1,2,4-tiadiazol (1 g, 9,89 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,81 g, 10,9 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en metanol (25 ml), se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (600 mg, 15,9 mmol) en pequeñas porciones (efervescencia vigorosa después de cada adición), y la reacción se mantuvo en agitación
15 durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (1 ml) seguido de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml). La mayoría del metanol se evaporó, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice (columna ISCO™ de 120 g; elución en gradiente de 25-60 % de acetato de etilo en heptano) para formar un residuo semisólido que se evaporó nuevamente a partir de heptano. Se añadió *tert*-butilmetil éter (2-3 ml), seguido de heptano (2-3 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,22 g).
RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,73 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,36 (d, 2 H), 6,47 (dd, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,65 (s a, 1 H).

Preparación 19**3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

30 Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (Preparación 18, 42,8 g, 170 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (238 ml, 238 mmol) durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre -65 °C y -70 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 5 minutos, y a continuación se dejó calentar a -10 °C durante 1,5 horas. Tras alcanzar -10 °C, la mezcla de reacción de color pardo se enfrió de nuevo a

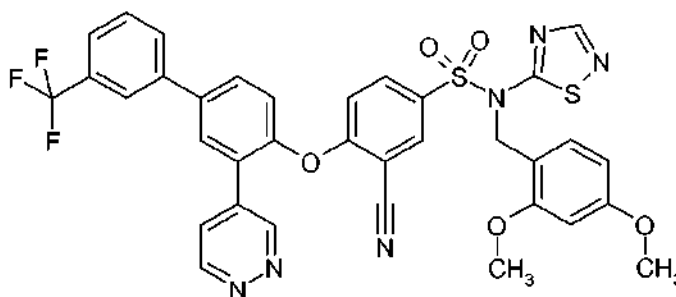
-78 °C, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (48,6 g, 221 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre -65 °C y -70 °C. La solución de color pardo se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 10 % - 30 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52,3 g, 71 %).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,60 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1 H), 6,32-6,48 (m, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,70-7,73 (m, 1 H), 7,92-7,99 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H).

LCMS t_R = 3,47 minutos.

Preparación 20

3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

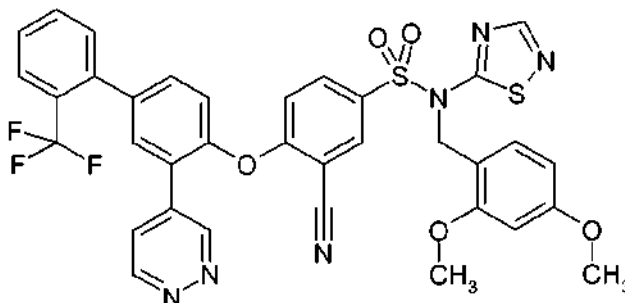


A una solución de 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 19, 206 mg, 0,474 mmol) y 3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 3, 150 mg, 0,474 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico después de lo cual se formó un precipitado fino. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (380 mg, 111 %, contiene dimetilsulfóxido residual). El material se usó sin purificación en la siguiente etapa.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,70-3,80 (m, 6H), 5,25 (m, 2H), 6,30 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,55-7,90 (m, 9H), 8,15 (s, 1 H), 9,25 (m, 1 H), 9,35 (m, 1 H).

Preparación 21

3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



A una solución de 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 19, 206 mg, 0,474 mmol) y 3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 9, 150 mg, 0,474 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico después de lo cual se forma un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (400 mg, 115 %, contiene dimetilsulfóxido residual). El material se usó sin purificación en la siguiente etapa.

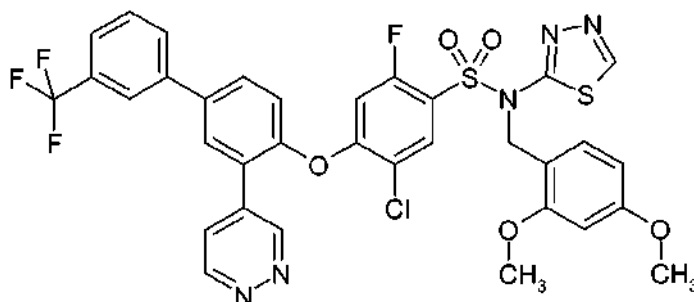
RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,03 (s, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 6,62 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10

(d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,63-7,78 (m, 3H), 8,10 (s, 1 H), 9,27 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

LCMS t_R = 3,97 minutos MS m/z 731 [MH]⁺.

Preparación 22

5 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



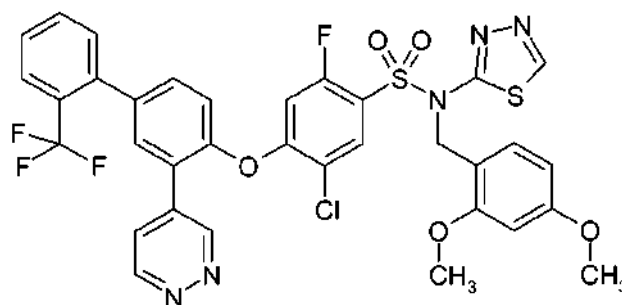
A una solución de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 16, 219 mg, 0,474 mmol) y 3-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 3, 150 mg, 0,474 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (266 mg, 74 %).

RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,58 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,17 (s, 1 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,83 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,97-8,02 (m, 4H), 9,08 (s, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

LCMS t_R = 3,55 minutos MS m/z 758 [MH]⁺.

Preparación 23

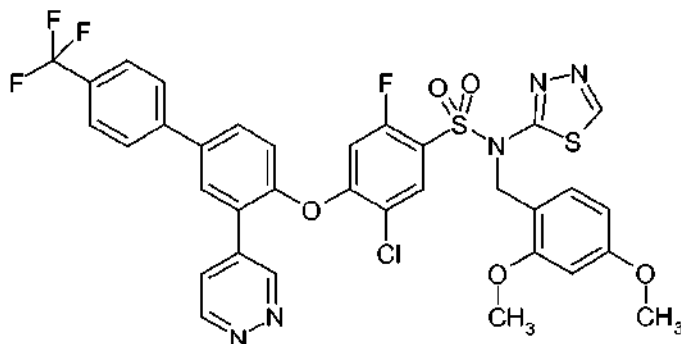
5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



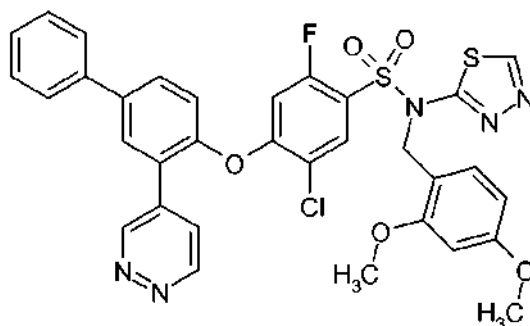
Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 16, 291 mg, 0,63 mmol) y 3-piridazin-4-il-2'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 9, 200 mg, 0,63 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (339 mg, 71 %).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,57 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,17 (s, 1 H), 6,25 (d, 1 H), 6,42 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,55 (t, 1 H), 7,60-7,63 (m, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,17 (d, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

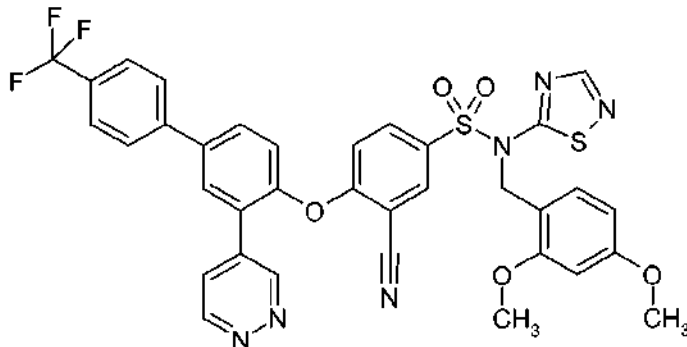
LCMS t_R = 4,13 minutos MS m/z 758 [MH]⁺.

Preparación 24**5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

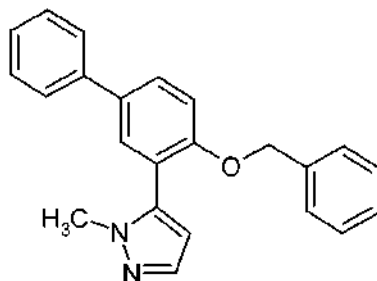
- 5 Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 16, 175 mg, 0,379 mmol) y 3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 8, 120 mg, 0,379 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (213 mg, 74 %).
- 10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,59 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,18 (s, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,66-8,01 (m, 8H), 9,10 (s, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,79 minutos MS m/z 758 [MH]⁺.

Preparación 25**5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-ilbifenil-4-il]oxi]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

- 15 Se disolvieron 3-piridazin-4-ilbifenil-4-ol (Preparación 4, 50 mg, 0,2 mmol) y 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 16, 93 mg, 0,2 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCOT™, 12 g de sílice, elución en gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptano). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (100 mg, 72 %).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,66 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 5,28 (s, 2H) 6,24 (m, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 6,51 (d, 1H) 7,18 (d, 1H) 7,22 (d, 1 H) 7,45 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 8,81 (s, 1 H), 9,23 (m, 1 H), 9,45 (m, 1 H).
- 25 LCMS t_R = 1,82 minutos MS m/z 690 [MH]⁺.

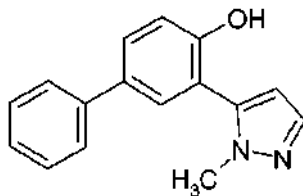
Preparación 26**3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

- 5 Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 19, 165 mg, 0,379 mmol) y 3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 8, 120 mg, 0,379 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (219 mg, 79 %).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,57 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,99 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,84 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 7,97-8,08 (m, 4H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (s, 1 H), 9,25 (d, 1 H), 9,44 (s, 1 H).
- LCMS t_R = 3,76 minutos MS m/z 731 [MH]⁺.

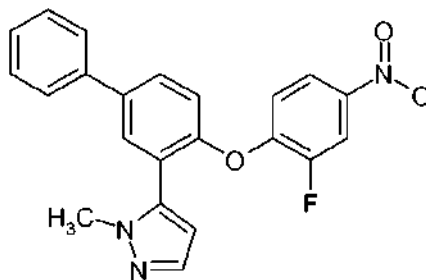
Preparación 27**5-[4-(Benciloxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol**

- 15 Solución A: una mezcla agitada de 4-(benciloxi)-3-bromobifenilo (7,5 g, 22,1 mmol, J. Med. Chem. 1988, 31, 1437-1445) y ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico (2,8 g, 22,1 mmol) en 1,4-dioxano (59 ml) se purgó con argón durante 20 minutos. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (810 mg, 0,88 mmol) y triciclohexilfosfina (495 mg, 1,8 mmol).
- 20 Solución B: en un matraz separado se disolvió fosfato dipotásico (9,4 g, 44,2 mmol) en agua (29 ml) y también se purgó con argón durante 20 minutos.
- Se añadió la solución B a la solución A y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de Et₂O en hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 67 %).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,67 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,31-7,46 (m, 10H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 (d, 2H), 7,73-7,76 (m, 1 H).

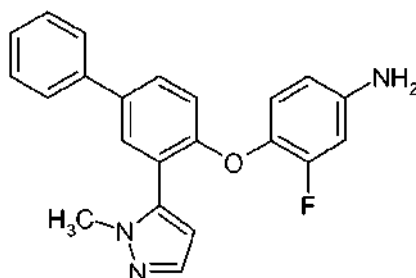
30

Preparación 28**3-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol**

- 5 A una solución agitada de 5-[4-(benciloxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol (Preparación 27, 3,0 g, 8,8 mmol) en metanol (26 ml) se añadió paladio sobre carbono (300 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de gas hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™, y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (26 ml) y se desgasificó con argón antes de la adición de paladio sobre carbono (300 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de gas hidrógeno durante 6 horas.
- 10 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 77 %).
 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,71 (s, 3H), 6,30 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,39-7,44 (m, 4H), 7,57-7,62 (m, 3H), 10,13 (s a, 1 H).
 LCMS t_R = 3,23 minutos MS m/z 251 [MH]⁺.

Preparación 29**15 5-[4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol**

- 20 A una solución agitada de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol (Preparación 28, 600 mg, 2,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) a 0 °C se añadió carbonato potásico (332 mg, 2,39 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió gota a gota 3,4-difluoronitrobenzoceno (318 mg, 1,99 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml) y solución salina saturada (1 x 10 ml), a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (870 mg, cuantitativo). Este material se usó sin purificación en la siguiente etapa.
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,78 (s, 3H), 6,32 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,49 (t, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,82 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H).

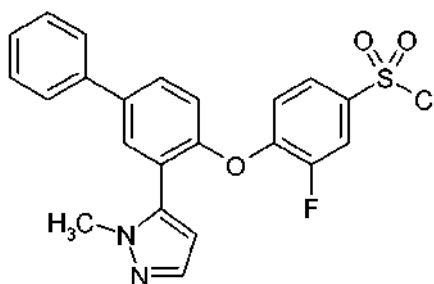
Preparación 30**3-Fluoro-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]anilina**

Se disolvió 5-[4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol (Preparación 29, 870 mg, 2,33 mmol) en etanol (8 ml) y agua (2 ml). A continuación se añadieron hierro en polvo (624 mg, 11,17 mmol) y CaCl_2 (248 mg, 2,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la filtración a través de Celite™, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 15 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 84 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 3,79 (s, 3H), 5,40 (s a, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,94 (t, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,44 (t, 2H), 7,49 (d, 1 H), 7,61-7,68 (m, 4H).

10 Preparación 31

Cloruro de 3-fluoro-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonilo



Solución A: a una suspensión agitada de 3-fluoro-4-[[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-il]oxi]anilina (Preparación 30, 700 mg, 1,94 mmol) en una mezcla de cloruro de hidrógeno concentrado (1,75 ml) y ácido acético (1,75 ml) a 0 °C se añadió una solución de nitrito sódico (148 mg, 2,14 mmol) en agua (0,87 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

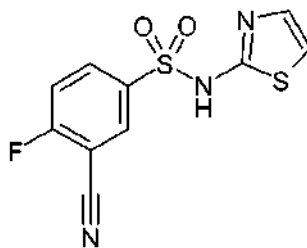
Solución B: en otro matraz, se saturó ácido acético (3,5 ml) con dióxido de azufre a 0 °C seguido de la adición de dihidrato de cloruro de cobre (II) (133 mg, 0,779 mmol) en porciones.

Se añadió gota a gota la solución A a la solución B a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 10 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 41 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 3,80 (s, 3H), 6,41 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,35-7,48 (m, 6H), 7,70-7,76 (m, 4H).

Preparación 32

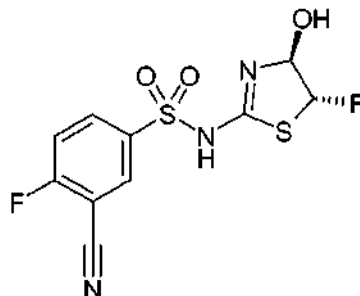
3-Ciano-4-fluoro-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida



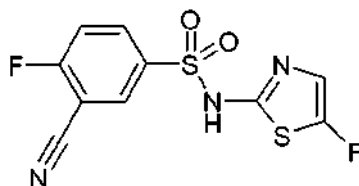
Se añadió en porciones cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (10 g, 45,53 mmol) a una solución de 2-aminotiazol (5 g, 50,13 mmol) en diclorometano (50 ml) y piridina (18,4 ml, 228 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora se observó un precipitado. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se sonicó durante 2,5 horas hasta que el sólido se disolvió, y a continuación se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 ml). El residuo se diluyó cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después de lo cual se formó un precipitado. El sólido de color pardo se recogió por filtración y se trituroó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (7,8 g, 60 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 6,90 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 12,90 (s a, 1 H).

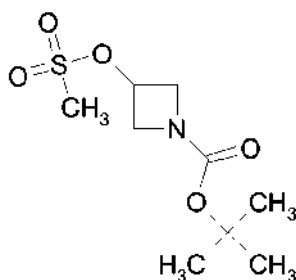
LCMS t_R = 2,18 minutos MS m/z 284 $[\text{MH}]^+$, 282 $[\text{MH}]^-$.

Preparación 33**3-Ciano-4-fluoro-N-[(4S,5R)-5-fluoro-4-hidroxi-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida**

- 5 Se disolvieron 3-ciano-4-fluoro-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 32, 1,99 g, 7,02 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (3,12 g, 8,81 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml) y se calentaron a 45 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Se observó un precipitado que se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación en la siguiente etapa (1,32 g, 59 %).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 5,42 (m, 1 H), 6,25-6,40 (d, 1 H), 7,00 (m a, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 10,50 (s, 1 H).
LCMS t_R = 1,16 minutos MS m/z 320 [MH]⁺, 318 [MH]⁻.

Preparación 34**3-Ciano-4-fluoro-N-(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

- 15 A una suspensión de 3-ciano-4-fluoro-N-[(4S,5R)-5-fluoro-4-hidroxi-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida (Preparación 33, 1,42 g, 4,45 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadieron trietilamina (6,20 ml, 44,5 mmol) y anhídrido acético (1,30 ml, 13,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se lavó con una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (825 mg, 62 %).
- 20 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,40 (s, 1 H), 7,70 (t, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H).
LCMS t_R = 1,22 minutos MS m/z 302 [MH]⁺, 300 [MH]⁻.

Preparación 35**25 3-[(Metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

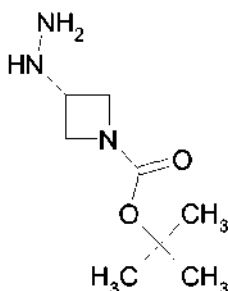
Una mezcla de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,98 g, 28,7 mmol) y trietilamina (4,82 ml, 62,3 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (2,46 ml, 31,8 mmol) en tetrahidrofurano (12,5 ml) a la reacción. Una vez se completó la adición, el

baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (100 ml) a la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,11 g, 98 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 3,07 (s, 3H), 4,08 - 4,12 (m, 2H), 4,26 - 4,30 (m, 2H), 5,18 - 5,23 (m, 1 H).
LCMS t_R = 2,53 minutos MS m/z 151,98 [M-Boc+H]⁺.

Preparación 36

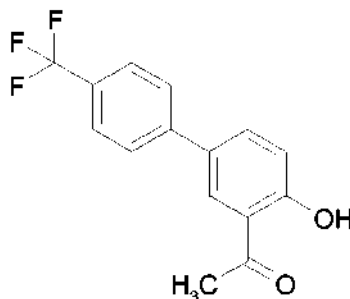
3-Hidrazinoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



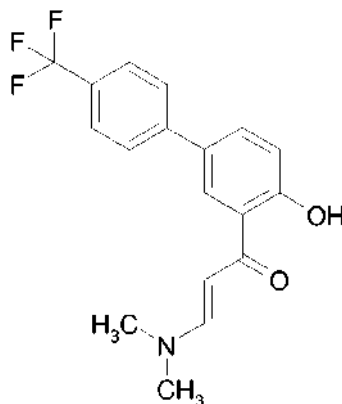
- 10 Una suspensión de 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 35, 7,11 g, 28,3 mmol) en monohidrato de hidrazina puro (13,7 ml, 283 mmol) se calentó a 95 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar a el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,71 g, 89 %). El compuesto se usó sin
- 15 purificación adicional en la siguiente etapa.
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 3,31 (s a, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 3H), 4,01 - 4,08 (m, 2H).

Preparación 37

1-[4-Hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]etanona



- 20 Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (1,00 g, 4,65 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1,32 g, 6,97 mmol), carbonato potásico (1,30 g, 9,38 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (538 mg, 0,465 mmol) en 1,4-dioxano (30,0 ml) y agua (18,0 ml) se calentó a 60 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro que se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de ArboceTM. El ArboceTM se lavó con acetato de etilo (100
- 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con una solución acuosa 0,5 M de cloruro de hidrógeno (2 x 50 ml) y solución salina saturada (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo (2,12 g). El aceite se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 5 %-10 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (795 mg, 61 %).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,72 (s, 3H), 7,11 (d, 1 H), 7,65 (d, 2H), 7,71 - 7,75 (m, 3H), 7,94 (d, 1 H), 12,34 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,63 minutos MS m/z 279,45 [MH]⁺.

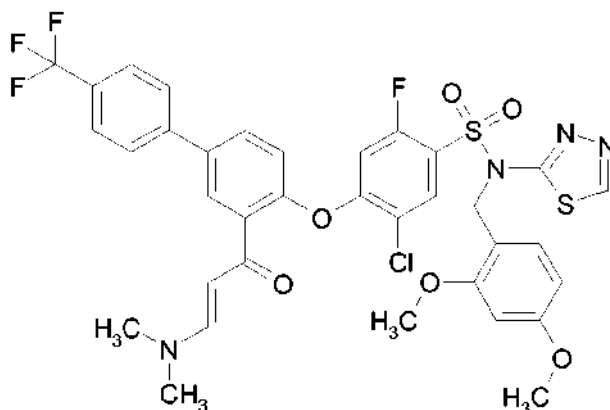
Preparación 38**(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]prop-2-en-1-ona**

5 Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (0,76 ml, 5,701 mmol) a una solución de 1-[4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]etanona (Preparación 37, 795 mg, 2,84 mmol) en alcohol isopropílico (4,7 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 45 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se observó cristalización y por lo tanto se detuvo la agitación. Después de 18 horas a 45 °C, se había formado un precipitado de color amarillo. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con alcohol isopropílico frío para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales finos con forma de

10 aguja de color amarillo (669 mg, 70 %).
 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,06 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 6,15 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,78 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,97 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H).
 LCMS t_R = 3,57 minutos MS m/z 336,44 [MH]⁺.

Preparación 39

15 **5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-({3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}oxi)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**



A una suspensión de (2E)-3-(dimetilamino)-1-[4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]prop-2-en-1-ona (Preparación 38, 657 mg, 1,96 mmol) y 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 16, 879 mg, 1,90 mmol) en dimetilsulfóxido (8,0 ml) se añadió carbonato potásico (656 mg, 4,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite espeso de color amarillo-pardo (1,56 g). El

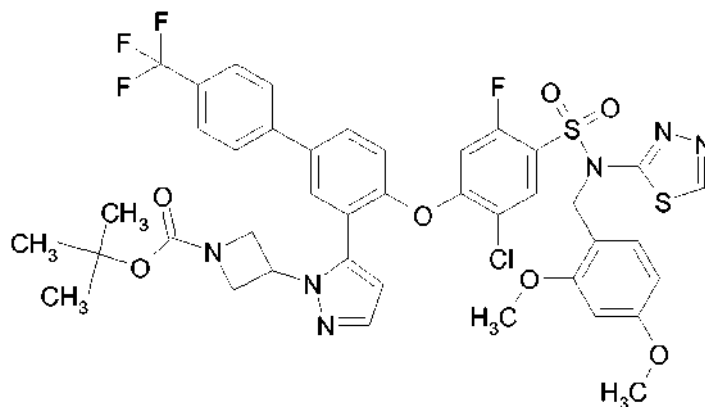
25 aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 25 %-75 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (504 mg, 34 %).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,78 (s a, 3H), 3,06 (s a, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,37 (s a, 1 H), 6,45 (dd, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,90 (d a, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,52 (s a, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 5H), 7,97 (d, 2H), 9,30 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (d₆-DMSO): δ -60,78 (s).
 LCMS t_R = 4,31 minutos MS m/z 777,18 [MH]⁺, 779,20 [MH]⁺.

Preparación 40

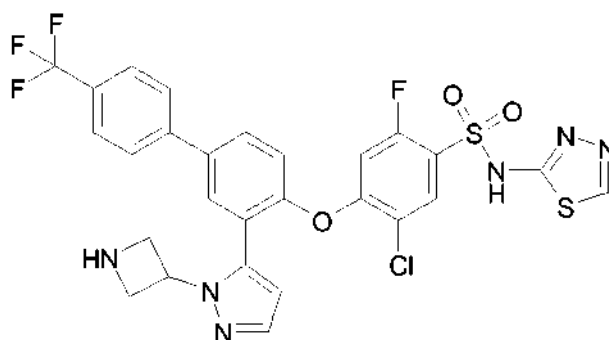
5 **3-{5-[4-(2-Cloro-4-[(2,4-dimetoxibencil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]sulfonil)-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1H-pirazol-1-il}azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**



10 Se añadió lentamente 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-({3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)oxi)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 39, 504 mg, 0,648 mmol) en etanol (10 ml) a una solución de 3-hidrazinoazetidina-1-carboxilato del *tert*-butilo (Preparación 36, 536 mg, 2,86 mmol) en etanol (10 ml) y ácido acético (0,23 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (1,64 g). El aceite se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 %-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (419 mg) de 39 % de pureza según LCMS. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS t_R = 4,08 minutos MS m/z 651,13 [M-Boc-DMB+H]⁺, 653,14 [M-Boc-DMB+H]⁺, 801,25 [M-Boc+H]⁺, 803,24 [M-Boc+H]⁺, 923,35 [MNa]⁺, 925,33 [MNa]⁺.

Preparación 41

4-[[3-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

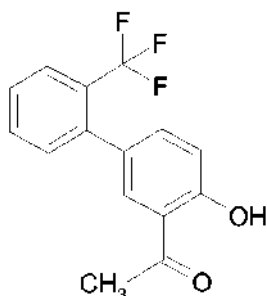


25 Se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,53 mmol) a una solución de 3-{5-[4-(2-cloro-4-[(2,4-dimetoxibencil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]sulfonil)-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1H-pirazol-1-il}azetidina-1-carboxilato del *tert*-butilo (Preparación 40, 419 mg, 0,465 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color pardo (385,4 mg). El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46,3 mg, 11 % en 2 etapas).
 30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 4,26 (d, 4H), 5,27 (t, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H)

H), 7,80 - 7,83 (m, 3H), 7,89 (dd, 1 H), 7,94, (d, 2H), 8,58 (s, 1 H).
LCMS t_R = 2,44 minutos MS m/z 651,05 $[MH]^+$, 653,03 $[MH]^+$.

Preparación 42

1-[4-Hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]etanona



5

Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (3,00 g, 13,9 mmol), ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico (3,97 g, 20,9 mmol), carbonato potásico (3,86 g, 27,9 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (1,61 g, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) y agua (18,0 ml) se calentó a 50 °C durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (50 ml). La fase acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,70 g, 95 %).

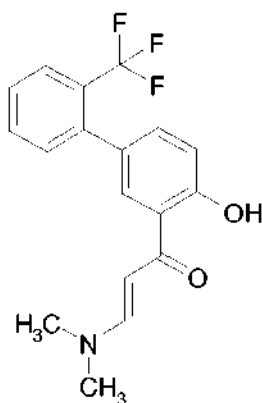
10

15 RMN 1H ($CDCl_3$): δ 2,62 (s, 3H), 7,02 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H).

LCMS t_R = 3,67 minutos MS m/z 279 $[M-H]^-$.

Preparación 43

(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]prop-2-en-1-ona



20

Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (0,95 ml, 7,13 mmol) a una solución de 1-[4-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]etanona (Preparación 42, 1,02 g, 3,65 mmol) en alcohol isopropílico (6,0 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 45 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se observó cristalización y por lo tanto se detuvo la agitación. Después de 18 horas a 45 °C se había formado un precipitado de color amarillo. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el precipitado de color amarillo se filtró y se lavó con alcohol isopropílico frío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (840 mg, 69 %).

25

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 2,95 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 5,96 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H).

LCMS t_R = 3,41 minutos MS m/z 336,43 $[MH]^+$.

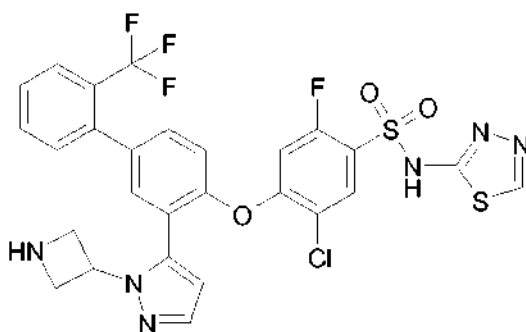
30

proporcionar un aceite de color amarillo (1,74 g). El aceite se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 %-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (228 mg) de 52 % de pureza según LCMS. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 LCMS t_R = 4,06 min MS m/z 651,15 [M-Boc-DMB+H]⁺, 653,16 [M-Boc-DMB+H]⁺, 801,25 [M-Boc+H]⁺, 803,27 [M-Boc+H]⁺, 923,37 [MNa]⁺, 925,36 [MNa]⁺.

Preparación 46

4-{[3-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-bencenosulfonamida



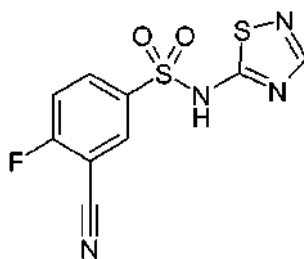
10 Se añadió ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7,18 mmol) a una solución de 3-{5-[4-(2-cloro-4-[(2,4-dimetoxibencil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]sulfonil]-5-fluorofenoxi)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1H-pirazol-1-il}azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 45, 228 mg, 0,253 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un aceite transparente (236,5 mg). El aceite se purificó a continuación por HPLC preparativa (procedimiento Trilution) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42,9 mg, 9 % en 2 etapas).

15 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 4,27 (d, 4H), 5,24 (t, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,52 (d a, 1 H), 7,65 (t a, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 7,79, (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

20 LCMS t_R = 2,30 minutos MS m/z 651,05 / 653,06 [MH]⁺.

Preparación 47

3-Ciano-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

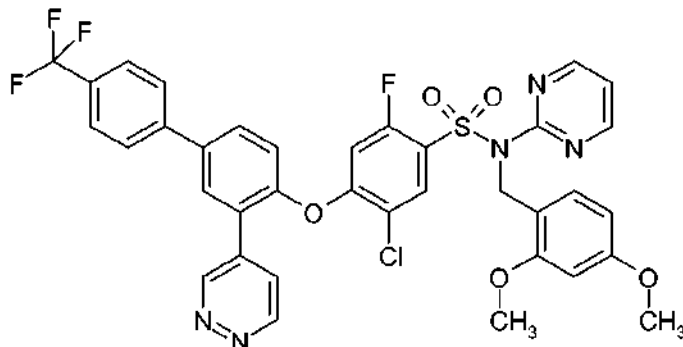


25 Se disolvió hidróxido sódico (5,08 g, 0,127 mmol) en agua (60 ml) y 1,4-dioxano (300 ml). Se añadió 1,2,4-tiadiazol-5-amina (10 g, 100 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,25 g, 37,6 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 3 horas a 20 °C. Después de este tiempo, la reacción se vertió en una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (150 ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,71 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

LCMS t_R = 1,22 minutos MS m/z 283 [MH]⁺.

Preparación 48

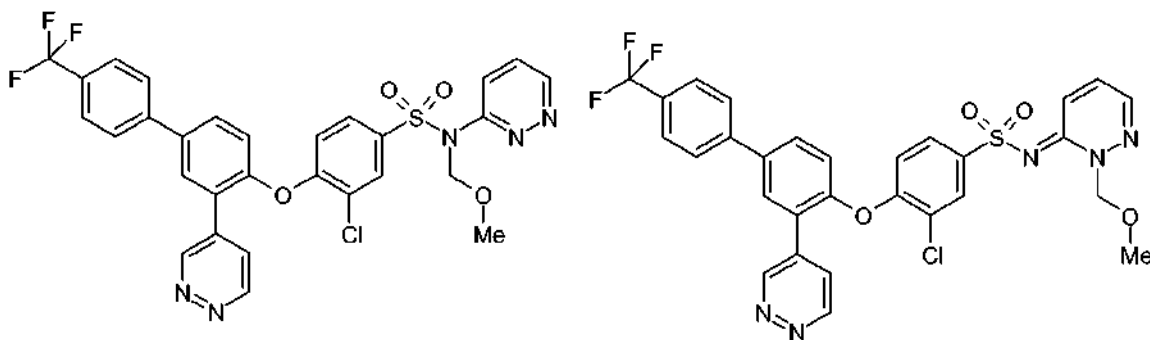
5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida

- 5 Se agitaron 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida (Preparación 13, 216 mg, 0,47 mmol), 3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 8, 150 mg, 0,47 mmol) y carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a la mezcla de reacción después de lo cual se observó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se disolvió en acetato de etilo. El acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (357 mg, 100 %).

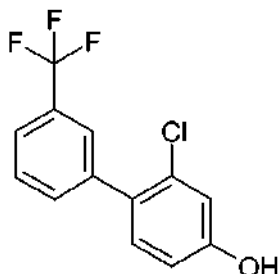
RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,80 (m, 6H), 5,40 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 6,55 (m, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 7,15 (m, 2H), 7,70 (m, 7H), 8,15 (m, 1 H), 8,40 (m, 2H), 9,22 (m, 1 H), 9,45 (m, 1 H).

LCMS t_R = 4,43 minutos MS m/z 752 [MH]⁺.

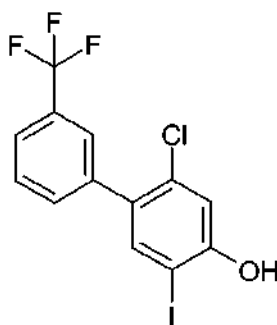
15 Preparación 49

3-Cloro-N-(metoximetil)-N-piridazin-3-il-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida y 3-cloro-N-[(3E)-2-(metoximetil)piridazin-3(2H)-iliden]-4-[[3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]bencenosulfonamida

- 20 Una mezcla de los regioisómeros 3-cloro-4-fluoro-N-(metoximetil)-N-(piridazin-3-il)bencenosulfonamida y 3-cloro-4-fluoro-N-(metoximetil)-2H-piridazin-3-iliden)bencenosulfonamida (Preparación 11, 157 mg, 0,47 mmol), 3-piridazin-4-il-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 8, 150 mg, 0,47 mmol) y carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol) se agitó en dimetilsulfóxido (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió con acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se extrajo con agua (3 x 5 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 46 %). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

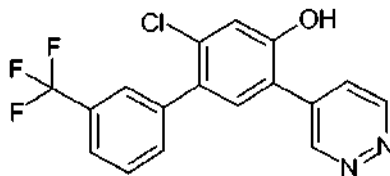
Preparación 50**2-Cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

- 5 Se agitaron 4-bromo-3-clorofenol (518 mg, 2,5 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (617 mg, 3,25 mmol), fluoruro potásico (435 mg, 7,5 mmol), acetato de paladio (28 mg, 0,125 mmol) y S-phos (102 mg, 0,25 mmol) en dioxano (10 ml) a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). El EtOAc se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se sometió de nuevo a las condiciones de reacción y se disolvió de nuevo en dioxano (10 ml). Se añadieron ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (380 mg, 2 mmol), fluoruro potásico (348 mg, 6 mmol) acetato de paladio (14 mg, 0,0625 mmol) y S-phos (51 mg, 0,125 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante un periodo adicional de 4 horas. La mezcla de reacción se trató como anteriormente y el producto en bruto se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 75:25. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron. El material resultante se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano:triethylamina:alcohol isopropílico de 95:5:0 a 95:5:10 para dar el compuesto del título (310 mg, 1,14 mmol, 45 %) en forma de una goma incolora.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1 H). LCMS (5,0 min) t_R = 3,41 minutos, MS m/z 271 [M-H]⁻.

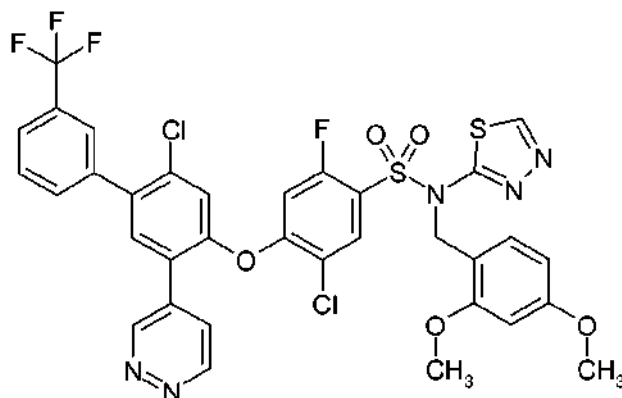
Preparación 51**2-Cloro-5-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

- 20 Se disolvió 2-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 50, 310 mg, 1,14 mmol) en ácido acético (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-yodosuccinimida (256 mg, 1,14 mmol) seguido de ácido sulfúrico concentrado (0,067 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una segunda porción de N-yodosuccinimida (25 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (50 ml). El acetato de etilo se separó,
- 25 se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 80:20 para dar el compuesto del título (230 mg, 0,58 mmol, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,38 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,64 (m, 3H). MS m/z 397 [M-H]⁻.

30

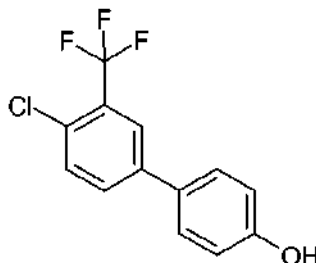
Preparación 52**2-Cloro-5-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

- Se disolvió 2-cloro-5-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 51, 230 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo (3 ml), y se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (273 mg, 0,75 mmol), fluoruro de cesio (173 mg, 1,14 mmol), yoduro de cobre (22 mg, 0,114 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 1,5 horas y a continuación, después de enfriarse a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) que contenía amoníaco 0,880 (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separó y se lavó con una solución acuosa de fluoruro potásico (1,5 g en 20 ml), ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y amoníaco acuoso (1 ml 0,880 en 50 ml de agua). El acetato de etilo se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 95:5 para dar el compuesto del título (144 mg, 0,40 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,20 (s, 1 H), 7,30-7,80 (m, 5H), 7,98 (d, 1 H), 9,22 (d, 1H), 9,57 (s, 1 H), 10,96 (s, 1H). LCMS (5,0 min) t_R = 3,06 minutos, MS m/z 351 [MH]⁺.

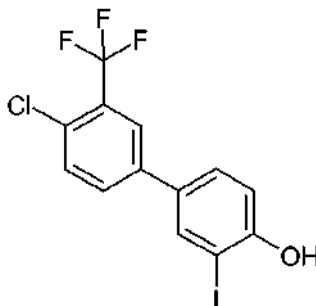
Preparación 53**5-Cloro-4-[[2-cloro-5-piridazin-4-il-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

- Se disolvió 2-cloro-5-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 52, 140 mg, 0,4 mmol) en DMSO (1 ml) y se añadió carbonato potásico (110 mg, 0,8 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 203 mg, 0,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). El acetato de etilo se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 80:20 a 20:80 para dar el compuesto del título (231 mg, 0,30 mmol, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,35 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 7,30 (m, 2H), 7,34, (d, 1 H), 7,50-7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,28 (d, 1H), 9,42 (s, 1 H). LCMS (5,0 min) t_R = 3,85 minutos, MS m/z 792 M[H]⁺.

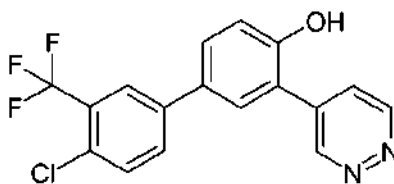
30

Preparación 54**4'-Cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

- 5 Se disolvieron ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilborónico (448 mg, 2 mmol) y 4-yodofenol (440 mg, 2 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6 mmol), agua (2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (231 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con HCl 2 M (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). El acetato de etilo se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 80:20 para dar el compuesto del título (150 mg, 0,55 mmol, 27 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,82 (s a, 1H, OH), 6,92 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H). LCMS (5,0 min) t_R = 3,42 minutos, MS m/z 271 [M-H].

Preparación 55**4'-Cloro-3-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

- 15 Se disolvió 4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 54, 150 mg, 0,55 mmol) en ácido acético (5 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,032 μl) seguido de N-yodosuccinimida (124 mg, 0,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). El acetato de etilo se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 85:15 para dar el compuesto del título (167 mg, 0,42 mmol, 76 %) en forma de una goma.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,40 (s a, 1 H, OH), 7,06 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H). LCMS (5,0 min) t_R = 3,65 minutos, MS m/z 397 [M-H].

Preparación 56**25 4'-Cloro-3-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol**

Se disolvió 4'-cloro-3-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 55, 167 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (200 mg, 0,55 mmol), fluoruro de cesio (127 mg, 0,84 mmol), yoduro de cobre (16 mg, 0,084 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,04 mmol). La reacción se agitó a 45 °C

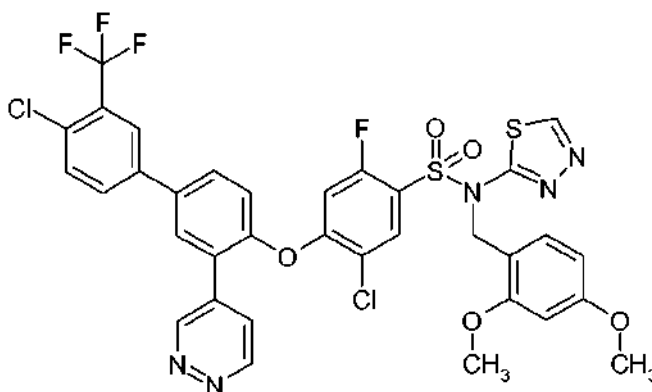
durante 40 minutos y a continuación se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) que contenía amoníaco 0,880 (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos. El acetato de etilo se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol:NH₃ 0,880 de 100:0:0 a 92:8:0,8 para dar el compuesto del título (95 mg, 0,27 mmol, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,15 (d, 1 H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,90 (s, 1 H), 8,00 (m, 2H), 8,08 (s, 1 H), 9,24 (d, 1 H) 9,58 (s, 1 H), 10,58 (s a, 1 H, OH).

LCMS (5,0 min) t_R = 3,08 minutos, MS m/z 349 [M-H].

Preparación 57

10 5-Cloro-4-{[4'-cloro-3-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



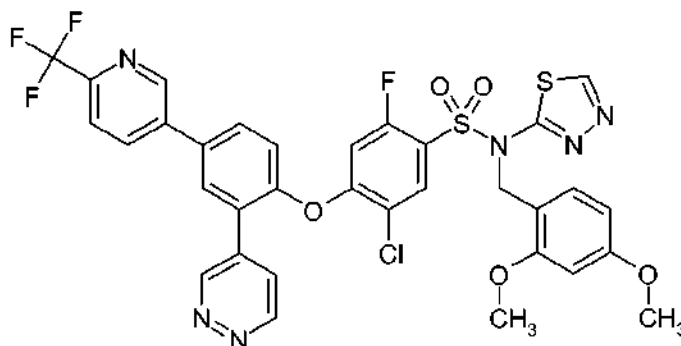
Se disolvió 4'-cloro-3-(piridazin-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 56, 88 mg, 0,25 mmol) en DMSO (1 ml), y se añadió carbonato potásico (69 mg, 0,5 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 127 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 20:80 para dar el compuesto del título (135 mg, 0,17 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 7,06 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,84 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,13 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 9,30 (m, 2H), 9,54 (s, 1 H).

LCMS (5,0 min) t_R = 3,88 minutos, MS m/z 792 [MH]⁺.

Preparación 58

25 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{2-piridazin-4-il-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenoxi}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



Se disolvió 2-(piridazin-4-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenol (Preparación 59, 360 mg, 1,134 mmol) en DMSO (6 ml) y se añadió carbonato potásico (313 mg, 2,27 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 524 mg, 1,134 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage (20 % a 100 % de EtOAc en heptano durante 20 CV) para dar el compuesto del título (501 mg, 58 %) en forma de una espuma de color amarillo.

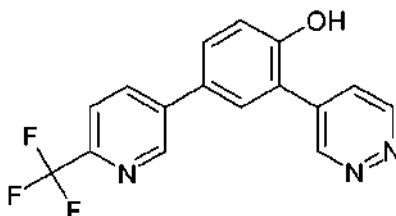
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,30 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,70-7,90 (m, 5H), 8,10 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,30 (d, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3): δ -68,0, -104,0.

MS Ningún ion de masas observado.

5 Preparación 59

2-(Piridazin-4-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenol



Se disolvió 2-yodo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenol (Preparación 60, 840 mg, 2,30 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (1,10 g, 2,99 mmol), fluoruro de cesio (698 mg, 4,60 mmol), yoduro de cobre (87 mg, 0,46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (266 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua que contenía amoníaco 0,88. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage (10 % a 100 % de EtOAc en heptano durante 25 CV) para dar una mezcla del compuesto del título (360 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

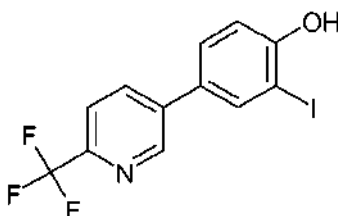
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,9 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 9,6 (s, 1 H).

RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3): δ -69,0.

LCMS t_R = 2,24 minutos, MS m/z 318 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 60

2-Yodo-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenol

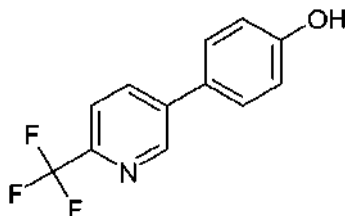


Se disolvió 4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenol (Preparación 61, 1,24 g, 5,18 mmol) en una mezcla de ácido acético (10 ml), diclorometano (10 ml) y CH_3CN (10 ml) a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) seguido de N-yodosuccinimida (1,052 g, 4,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una alícuota adicional de N-yodosuccinimida (116 mg, 0,518 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (5 % a 60 % de EtOAc en heptano durante 20 CV) y las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar una mezcla inseparable 7:3 de producto/material de partida (840 mg). Esta se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,85 (m, 1H), 8,80 (s, 1 H).

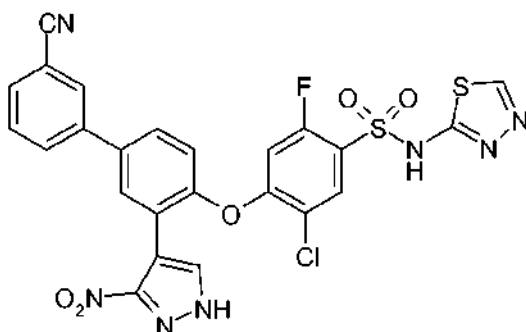
RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3): δ -68,0.

LCMS t_R = 2,69 minutos, MS m/z 363 $[\text{M-H}]$.

Preparación 61**4-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)fenol**

5 Se combinaron 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1,18 g, 5,51 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (775 mg, 5,51 mmol) y carbonato sódico (2,34 g, 22,0 mmol) y se disolvieron en una mezcla de dioxano/agua (30 ml/ 6 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y a continuación se añadió tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (322 mg, 0,275 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (7 % a 60 % de EtOAc en heptano durante 20 CV) para dar el compuesto del título (1,24 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,30 (s, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,85 (s, 1 H).
LCMS t_R = 2,71 minutos MS m/z 240 [MH]⁺.

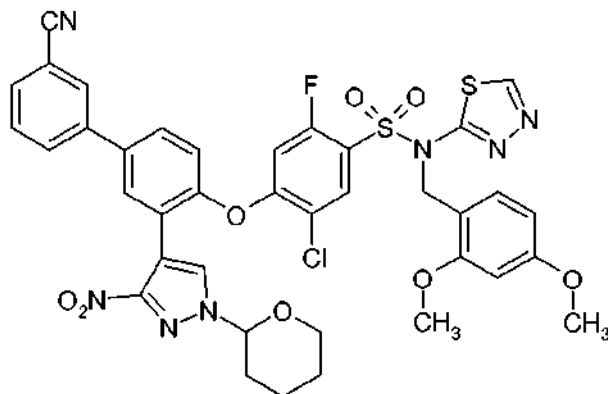
Preparación 62**5-Cloro-4-{{3'-ciano-3-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il}oxi}-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

15 Se disolvió 5-cloro-4-(3'-ciano-3-(3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 63, 447 mg, 0,537 mmol) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,7 ml, 10,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa en el sistema ISCO™ para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 6,80 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,80 (m, 3H), 7,95 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H).
RMN ¹⁹F (400 MHz, d₆-DMSO): δ -107,0.
LCMS t_R = 3,13 minutos, MS m/z 596 [M-H].

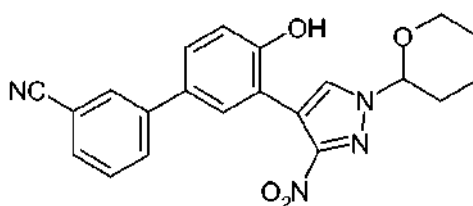
25

Preparación 63

5-Cloro-4-({3'-ciano-3-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bifenil-4-il}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

- 5 Se disolvió 4'-hidroxi-3'-(3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)bifenil-3-carbonitrilo (Preparación 64, 250 mg, 0,64 mmol) en DMSO (3,5 ml) y se añadió carbonato potásico (177 mg, 1,28 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 310 mg, 0,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (10 % a 80 % de EtOAc en heptano durante 12 CV) para dar el compuesto del título (451 mg, 85 %) en forma de una espuma de color amarillo claro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 5,20 (s, 2H), 5,40 (d, 1 H), 6,2 (s a, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,55-7,80 (m, 7H), 7,90 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H).
- 15 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -104,0.
LCMS t_R = 3,25 minutos, MS ningún ion de masas detectado.

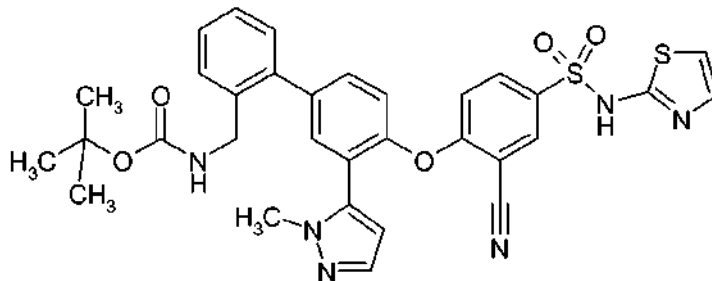
Preparación 64

4'-Hidroxi-3'-(3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)bifenil-3-carbonitrilo

- 20 Se combinaron 4-cloro-2-(3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)fenol (500 mg, 1,544 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (453 mg, 3,09 mmol), dímero di-mu-clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxiimino)metil]fenil]paladio(II) (63 mg, 0,0772 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (45 mg, 0,154 mmol), carbonato potásico (426 mg, 3,09 mmol) y solución de hidróxido de tetrabutilamonio (1 M en MeOH, 0,31 ml, 0,31 mmol) en un vial de microondas. Se añadió DMF (7,5 ml) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 130 °C durante 1 hora con irradiación de microondas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (10 % a 80 % de EtOAc en heptano durante 20 CV) para dar el compuesto del título (254 mg, 41 %) en forma de un aceite de color pardo.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,70 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,8 (m, 2H).
- 30 LCMS t_R = 2,79 minutos, MS m/z 389 [M-H].

Preparación 65

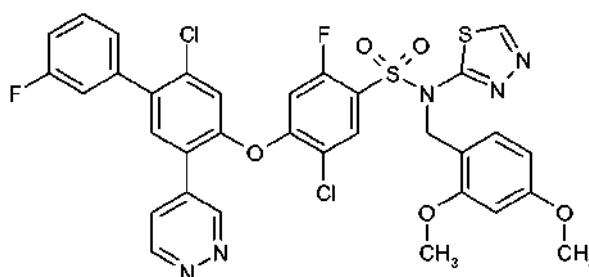
{[4'-(2-ciano-4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonil]fenoxi)-3'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo



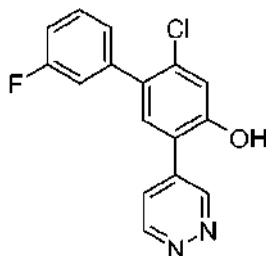
- 5 Se disolvió 4-[4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxil]-3-ciano-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida (Patente WO 2010079443, 500 mg, 0,97 mmol) en dimetilformamida (3 ml) y se añadió a un vial de microondas de 5 ml en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron *bis*(pinacolato)diboro (327 mg, 1,33 mmol), (1,1'-*bis*(difeniilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (71 mg, 0,1 mmol) y acetato potásico (475 mg, 4,84 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y a continuación se calentó a 100 °C durante 1 hora en el microondas. La mezcla de reacción
- 10 enfriada se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se filtró y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió a un vial de microondas de 5 ml en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (2-yodobencil)metil-carbamato de *tert*-butilo (European Journal of Organic Chemistry, 2010, 19, 3704-3710) (504 mg, 1,45 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (68 mg, 0,1 mmol), carbonato potásico (334 mg, 2,42 mmol) y agua (0,5 ml) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente
- 15 y a continuación se calentó a 125 °C durante 30 minutos en el microondas. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y solución acuosa 0,2 M de HCl (20 ml). La fase orgánica se separó, se filtró y a continuación se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™, 12 g de sílice, gradiente de DCM:ácido fórmico 99:1 a DCM:MeOH:ácido fórmico 90:10:1) para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 100 %) en forma de un aceite de color pardo.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 2,72 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96(s 2H), 4,45 (s a, 1 H) 6,25 (d, 1 H) 6,59 (d, 1 H), 6,81 (d, 1 H) 7,07 (d, 1 H) 7,40 (m, 8H), 7,94 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H).
LCMS t_R = 1,69 minutos MS *m/z* 657 [MH]⁺.

Preparación 66

- 25 **5-Cloro-4-(2-cloro-3'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida**

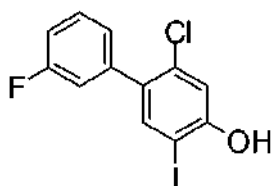


- Se disolvió 2-cloro-3'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol (Preparación 67, 98 mg, 0,33 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se añadieron 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 181 mg, 0,39 mmol) y carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente
- 30 durante 18 horas. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de heptano en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (165 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,20 (s, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 7,15 (m, 5H), 7,38 (dd, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,78 (d, 1H), 8,76 (s, 1 H), 9,18 (d, 1 H), 9,36 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,62 minutos MS *m/z* 742 [MH]⁺.

Preparación 67**2-Cloro-3'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol**

5 Se disolvieron 2-cloro-3'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol (Preparación 68, 480 mg, 1,38 mmol) y 4-(tributylestannil)piridazina (610 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo desgasificado (7 ml). Se añadió fluoruro de cesio (418 mg, 2,75 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (159 mg, 0,14 mmol) y yoduro de cobre (I) (79 mg, 0,41 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de heptano en acetato de etilo) seguido de trituración con diclorometano para dar el compuesto del título (98 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

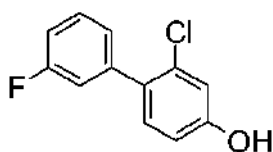
10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,14 (s, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (dd, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 9,22 (d, 1 H), 9,56, (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

Preparación 68**15 2-Cloro-3'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol**

Se disolvió 2-cloro-3'-fluorobifenil-4-ol (Preparación 69, 500 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido acético (5 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml) seguido de N-yodosuccinimida (480 mg, 2,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de N-yodosuccinimida (50 mg, 0,22 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y diclorometano y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (496 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,40 (s, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,36 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H).
LCMS t_R = 2,67 minutos MS m/z 347 [M-H].

25

Preparación 69**2-Cloro-3'-fluorobifenil-4-ol**

30 Se disolvieron ácido 3-fluorobencenoborónico (405 mg, 2,89 mmol) y 4-bromo-3-clorofenol (500 mg, 2,41 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml) y la solución se desgasificó. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (278 mg, 0,24 mmol) seguido de carbonato de cesio (2,36 g, 7,23 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se

35

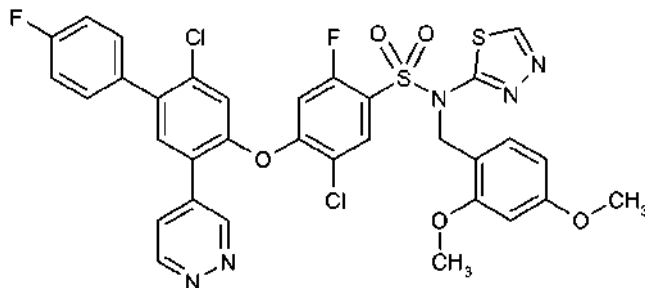
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (509 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,80 (d, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (dd, 1 H).

LCMS t_R = 3,02 minutos MS m/z 221 [M-H].

5 Preparación 70

5-Cloro-4-(2-cloro-4'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida



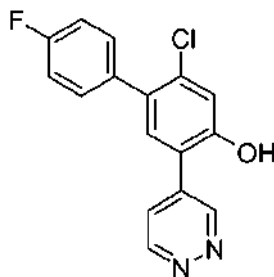
Se disolvió 2-cloro-4'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol (Preparación 71, 148 mg, 0,49 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) y se añadieron 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 273 mg, 0,59 mmol) y carbonato potásico (204 mg, 1,48 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de heptano en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (224 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,36 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 7,18 (d, 2H), 7,22 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,46 (dd, 2H), 7,54 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,24 (d, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

LCMS t_R = 3,76 minutos MS m/z 742 [MH]⁺.

Preparación 71

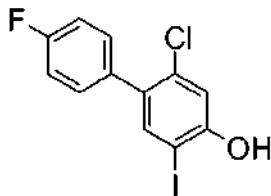
2-Cloro-4'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol



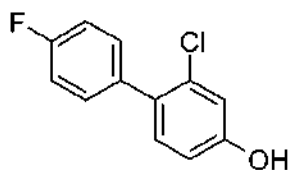
Se disolvieron 2-cloro-4'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol (Preparación 72, 553 mg, 1,59 mmol) y 4-(tributylestannil)piridazina (703 mg, 1,90 mmol) en acetonitrilo desgasificado (8 ml). Se añadió fluoruro de cesio (482 mg, 3,17 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente. Se añadieron tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (183 mg, 0,16 mmol) y yoduro de cobre (I) (91 mg, 0,48 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración con acetato de etilo caliente para dar el compuesto del título (151 mg, 32 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,18 (s, 1H), 7,26 (dd, 2H), 7,72 (dd, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (d, 1 H), 9,24 (d, 1 H), 9,56, (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

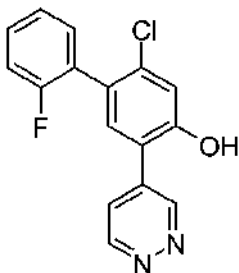
LCMS t_R = 2,62 minutos MS m/z 301 [MH]⁺.

Preparación 72**2-Cloro-4'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol**

- 5 Se disolvió 2-cloro-4'-fluorobifenil-4-ol (Preparación 73, 503 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido acético (5 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml) seguido de N-yodosuccinimida (508 mg, 2,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de repartirse entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (553 mg, 70 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,36 (s, 1 H), 7,10 (dd, 2H), 7,14 (s, 1 H), 7,36 (dd, 2H), 7,62 (s, 1 H).
LCMS t_R = 2,64 minutos MS m/z 347 [M-H]

Preparación 73**2-Cloro-4'-fluorobifenil-4-ol**

- 15 Se disolvieron ácido 4-fluorobencenoborónico (405 mg, 2,89 mmol) y 4-bromo-3-clorofenol (500 mg, 2,41 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó antes de añadirse tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (278 mg, 0,24 mmol) seguido de carbonato de cesio (2,36 g, 7,23 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
- 20 solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (503 mg, 94 %) en forma de un aceite de color canela que solidificó después de un periodo de reposo.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (d, 1H), 6,98 (s, 1 H), 7,08 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H).
LCMS t_R = 2,93 minutos MS m/z 221 [M-H]

Preparación 74**2-Cloro-2'-fluoro-5-(piridazin-4-il)bifenil-4-ol**

- 30 Se disolvió 2-cloro-2'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol (Preparación 75, 610 mg, 1,76 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (843 mg, 2,28 mmol), fluoruro de cesio (533 mg, 3,51 mmol), yoduro de cobre (67 mg, 0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (204 mg, 0,176 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas y a continuación la mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice

eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:1 a un 100 % de acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y a continuación se trituraron con diclorometano para dar el compuesto del título (210 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo.

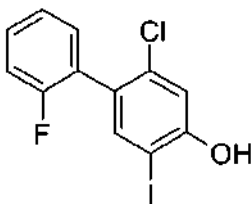
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,26-7,15 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1 H), 9,17 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CD₃OD): δ -115,98.

LCMS t_R = 2,79 minutos, MS m/z 301 [MH]⁺.

Preparación 75

2-Cloro-2'-fluoro-5-yodobifenil-4-ol



10 Se disolvió 2-cloro-2'-fluorobifenil-4-ol (Preparación 76, 430 mg, 1,93 mmol) en DCM y se enfrió a 0 °C. Se añadieron ácido acético (5 ml), y N-yodosuccinimida (434 mg, 1,93 mmol) seguido de ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 7:3 para dar el compuesto del título (620 mg, 92 %) en forma de un aceite.

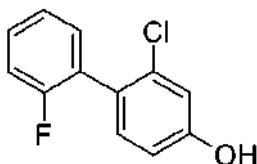
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,37 (s, 1 H), 7,29-7,11 (m, 4H), 7,40-7,35 (m, 1 H) y 7,62 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114,01

LCMS t_R = 3,40 minutos, MS m/z 347 [M-H]⁻.

Preparación 76

20 2-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ol



25 Se disolvieron ácido 2-fluorofenilborónico (0,405 g, 2,89 mmol) y 4-bromo-3-clorofenol (0,500 g, 2,41 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadió una solución de carbonato de cesio (2,35 g, 7,21 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,280 g, 0,242 mmol) y la reacción se desgasificó adicionalmente antes de calentar la reacción a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Heptano 2:3 para dar el compuesto del título (0,445 g, 69 %) en forma de un sólido de color oscuro.

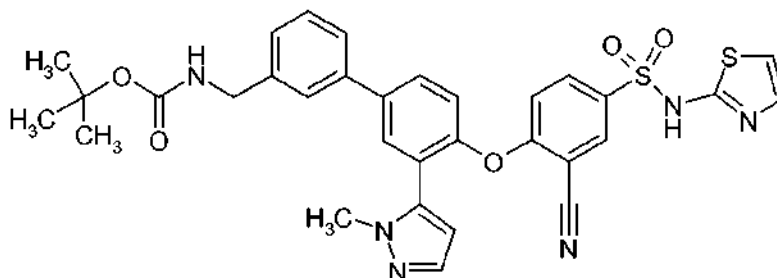
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,87 (s, 1 H), 6,82-6,79 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,39-7,11 (m, 5H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114,28.

LCMS t_R = 3,09 minutos, MS m/z 221 [M-H]⁻.

Preparación 77

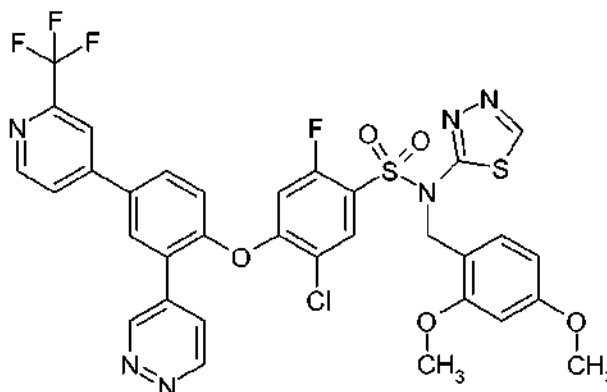
{[4'-(2-Ciano-4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonyl]fenoxi)-3'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-3-il]metil}carbamato de terc-butilo



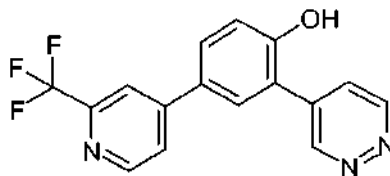
- 5 En un vial de microondas de 5 ml se disolvió 4-[4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-3-ciano-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida (Patente WO 2010079443, 500 mg, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido (3-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)borónico (362 mg, 1,44 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (68 mg, 0,1 mmol), carbonato sódico (204 mg, 1,92 mmol) y agua (0,5 ml) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 45 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl acuoso 0,2 M (20 ml). La fase orgánica se separó, se filtró y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™, 12 g de sílice, gradiente de DCM:ácido acético 99:1 a DCM:Me-OH:ácido acético 90:10:1) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 61 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.
- 10
15
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,24 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,45 (m, 1 H) 7,50 (m, 2H) 7,64 (d, 1 H) 7,72 (dd, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 9,40 - 10,20 (s a, 2H).
LCMS t_R = 1,57 minutos MS m/z 643 [MH]⁺.

Preparación 78

- 20 **5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{2-piridazin-4-il-4-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenoxi}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**



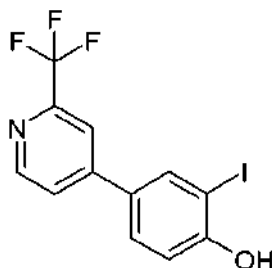
- 25 Se disolvió 2-(piridazin-4-il)-4-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol (Preparación 79, 0,105 mg, 0,33 mmol) en DMSO (3 ml) y se añadió carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 153 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (207 mg, 81 %) en forma de un sólido de color beige.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,58 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,25 (d, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,62 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (s, 1 H), 8,80 (m, 2H), 9,12 (d, 1 H), 9,40 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,55 minutos, MS m/z 759 [MH]⁺.

Preparación 79**2-(Piridazin-4-il)-4-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)fenol**

5 Se disolvió 2-yodo-4-(2-trifluorometil)piridina-4-ilfenol (Preparación 80, 0,65 g, 1,8 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (0,90 g, 2,38 mmol) y fluoruro de cesio (0,53 g, 3,4 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadieron yoduro de cobre (67 mg, 0,36 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (0,20 g, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 1:1 a un 100 % de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 19 %).

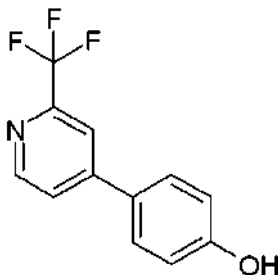
10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,08 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 8,05 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,70 (d, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 9,60 (s, 1 H).

LCMS t_R = 2,37 minutos, MS m/z 316 [M-H].

Preparación 80**15 2-Yodo-4-(2-trifluorometil)piridina-4-ilfenol**

20 Se disolvió 4-(2-trifluorometil)piridina-4-il)fenol (Preparación 81, 3,60 g, 15 mmol) en diclorometano (200 ml) y ácido acético (60 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) seguido de N-yodosuccinimida (3,21 g, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 6 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar una mezcla (1,64 g) del compuesto del título y material de partida que se usó sin purificación adicional.

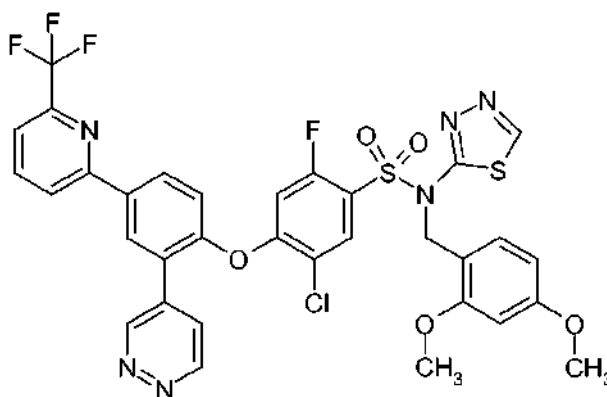
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,15 (s a, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,85 (m, 1 H).

Preparación 81**4-(2-Trifluorometil)piridina-4-ilfenol**

- 5 Se combinaron 4-bromo-2-trifluorometilpiridina (4 g, 17 mmol), ácido 4-hidroxibencenoborónico (2,45 g, 17 mmol) y carbonato sódico (5,6 g, 52 mmol) y se disolvieron en una mezcla de dioxano/agua (58 ml, 6:1). La mezcla de reacción se desgasificó y a continuación se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (0,98 g, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:heptano 1:2) para proporcionar el compuesto del título (3,63 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,18 (s, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,60 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H).

Preparación 82

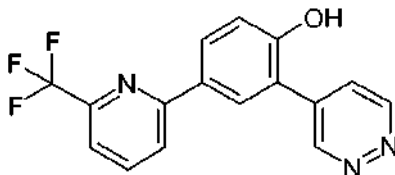
- 10 **5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{2-piridazin-4-il-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenoxi}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**



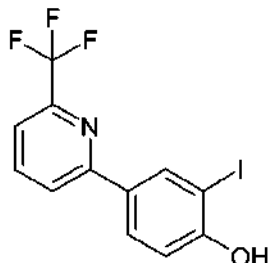
- 15 Se disolvió 2-(piridazin-4-il)-4-(6-trifluorometil)piridina-2-ilfenol (Preparación 83, 75 mg, 0,23 mmol) en DMSO (2 ml) y se añadió carbonato potásico (65 mg, 0,46 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 109 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (52 mg, 29 %) en forma de un sólido de color beige.
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,60 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,25 (d, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,88 (s, 2H), 9,10 (d, 1 H), 9,20 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,10 minutos, MS m/z 759 [MH]⁺.

Preparación 83

- 25 **2-(Piridazin-4-il)-4-(6-trifluorometil)piridina-2-ilfenol**

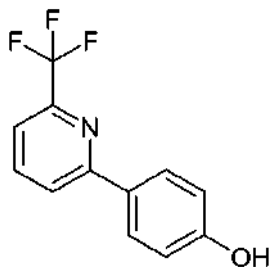


- 30 Se disolvió 2-yodo-4-(6-trifluorometil)piridin-2-ilfenol (Preparación 84, 0,25 g, 0,68 mmol) en acetonitrilo (5 ml), a continuación se añadieron 4-(tributylestannil)piridazina (0,30 g, 0,82 mmol) y fluoruro de cesio (0,20 g, 1,36 mmol) y la mezcla se desgasificó. Se añadieron yoduro de cobre (67 mg, 0,36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano (1:1 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 46 %).
35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,02 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,95 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,18 (m, 1 H), 9,10 (s a, 1 H), 9,50 (s a, 1 H).
LCMS t_R = 2,73 minutos, MS m/z 318 [MH]⁺.

Preparación 84**2-Yodo-4-(6-trifluorometil)piridin-2-ilfenol**

5 Se disolvió 4-(6-trifluorometil)piridina-2-ilfenol (Preparación 85, 2,85 g, 12 mmol) en diclorometano (230 ml) y ácido acético (55 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) seguido de N-yodosuccinimida (2,41 g, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 6 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 50 %) en forma de un sólido de color pardo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,25 (s a, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,55 minutos, MS m/z 364 [M-H].

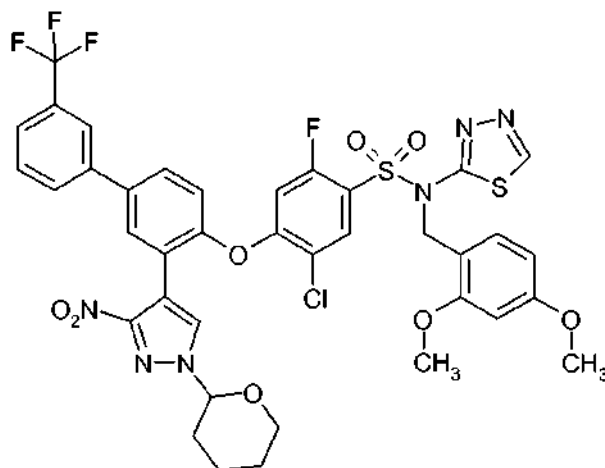
Preparación 85**4-(6-Trifluorometil)piridina-2-il)fenol**

15 Se disolvieron 2-bromo-6-trifluorometilpiridina (3,5 g, 15,4 mmol), ácido 4-hidroxibencenoborónico (2,12 g, 15,4 mmol) y carbonato sódico (4,2 g, 46 mmol) en una mezcla 9:1 de dioxano/agua (120 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,40 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:heptano 1:2) para proporcionar el compuesto del título (2,95 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85 (s a, 1 H), 6,85 (d, 2H), 7,45 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,80 (m, 1H), 7,98 (d, 2H).
LCMS t_R = 2,98 minutos, MS m/z 240 [MH]⁺.

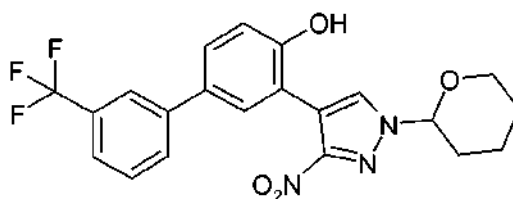
25

Preparación 86

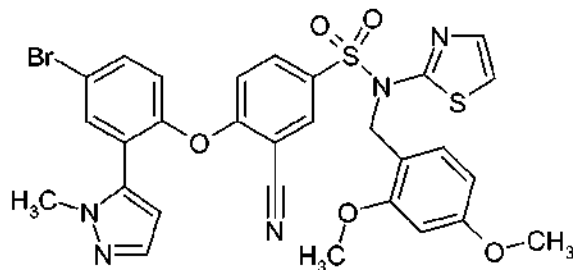
5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({3-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il}oxi)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

- 5 Se disolvió 3-(3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 87, 0,105 g, 0,24 mmol) en DMSO (3 ml). Se añadieron 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il) bencenosulfonamida (Preparación 16, 0,11 g, 0,27 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 1:10 a un 100 % de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 35 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,82 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (s, 2H), 8,78 (s, 1H).
- 15 LCMS t_R = 3,50 minutos, MS m/z 875 [MH]⁺.

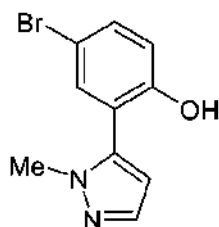
Preparación 87

3-(3-Nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol

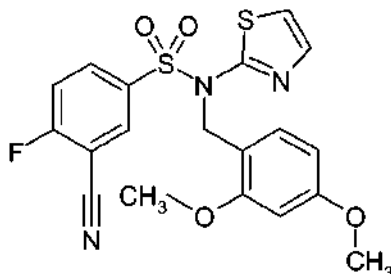
- 20 Se desgasificó una mezcla de 3-yodo-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (Preparación 2, 0,5 g, 1,3 mmol), 3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,42 g, 1,3 mmol), y fluoruro potásico (0,39 g, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bis-(tri-*t*-butilfosfino)paladio (0) (35 mg, 0,068 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:heptano 1:10) para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 61 %) en forma de un aceite incoloro.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (m, 1H).
- RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -62.
- LCMS t_R = 3,50 minutos, MS m/z 432 [M-H]⁻.

Preparación 88**4-[4-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida**

- 5 A una suspensión de hidruro sódico (54 mg, 1,4 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (1 ml) se añadió 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (Preparación 89, 210 mg, 0,83 mmol) en forma de una solución en DMF (3 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 3-ciano-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-fluoro-N-tiazol-2-il-bencenosulfonamida (Preparación 90, 415 mg, 0,957 mmol). Después de 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y solución salina saturada (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía automatizada en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/diclorometano proporcionó el compuesto del título (482 mg, 87 %) en forma de una espuma de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,66 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,02 (m, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,91 (m, 1 H).
- 15 LCMS t_R = 1,83 minutos; MS m/z 666 [MH]⁺.

Preparación 89**4-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol**

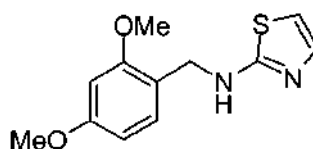
- 20 A una suspensión de 6-bromocromona (1,58 g, 0,0070 mol) en etanol (30 ml) se añadió metilhidrazina (0,41 ml, 0,0077 mol) y eterato de trifluoruro de boro (1,15 ml, 0,0091 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 22 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía automatizada en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos. Esto proporcionó el compuesto del título (0,79 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,70 (s, 3H), 6,30 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,47 (m, 2H), 10,28 (s a, 1 H).
- LCMS t_R = 1,58 minutos MS m/z 253 [MH]⁺.

Preparación 90**3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3-tiazol-2-ilbencenosulfonamida**

5 Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3-tiazol-2-il-amina (Preparación 91, 8,010 g, 0,032 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (35,2 ml, 1 M) a la mezcla de reacción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente antes de enfriarse de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (7,028 g, 0,032 mol) en tetrahidrofurano (80 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se mantuvo en agitación 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de verterse en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (30 ml), agua (30 ml) y solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice de 120 g, elución en gradiente de hexanos/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter al 10 % en hexanos y el sólido de color blanquecino resultante se recogió por filtración y se aclaró con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,58 g).

10 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,64 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,48 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,50 (dd, 2H), 7,77 (t, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 8,41 (dd, 1 H).

15 LCMS t_R = 1,66 minutos MS m/z 456 $[\text{MNa}]^+$.

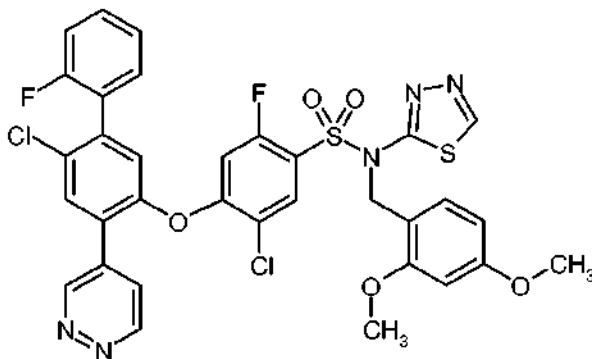
20 Preparación 91**N-(2,4-Dimetoxibencil)-1,3-tiazol-2-amina**

25 Se combinaron 2,4-dimetoxibenzaldehído (25 g, 150 mmol), 2-aminotiazol (15,1 g, 150 mmol) y piperidina (150 mg, 1,76 mmol) en dicloroetano (500 ml) y la mezcla se calentó a reflujo sobre tamices moleculares 4A durante 18 horas. Los tamices se retiraron por filtración y la mezcla de reacción se diluyó con metanol (300 ml). Se añadió borohidruro sódico (25 g, 662 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua (50 ml) y los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 2 M (2 x 50 ml). La solución ácida se basificó con carbonato potásico sólido y extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml).

30 La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano:metanol 9:1 para producir el compuesto del título (24 g, 96 mmol, 64 %).

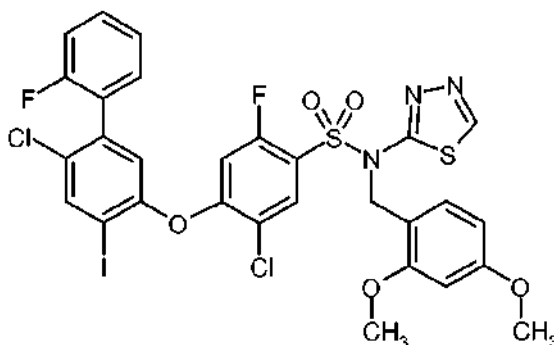
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,1 (s a, 1 H), 6,45 (m, 3H), 7,09 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H).

Preparación 92

5-Cloro-4-(6-cloro-2'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- 5 Se añadieron tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (44 mg, 0,038 mmol) y yoduro de cobre (I) (29 mg, 0,152 mmol) a una mezcla desgasificada de 5-cloro-4-(6-cloro-2'-fluoro-4-yodobifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 93, 600 mg, 0,759 mmol), 4-(tributylestannil)piridazina (364 mg, 0,987 mmol), fluoruro de cesio (230 mg, 1,52 mmol) y acetonitrilo (5,0 ml). La reacción se calentó a 45 °C durante 18 horas
- 10 y a continuación de la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Arbocel. El filtrado se lavó a continuación con agua (5 ml) y solución salina saturada (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo/agua como eluyente (15/85 a 95/5, Phenomenex Luna C18 5u 110A 21,2 x 150mm) para dar el compuesto del título (220 mg, 39 %) en forma de una espuma de color pardo.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 5,26 (s, 2H, NCH₂), 6,16 (d, 1 H, Ar), 6,29 (dd, 1 H, Ar), 6,54 (d, 1 H, Ar), 7,10 (s, 1 H, Ar), 7,21 (m, 2H, Ar), 7,23 (m, 1 H, Ar), 7,34 (m, 1 H, Ar), 7,44 (m, 1 H, Ar), 7,70 (m, 2H, Ar), 7,77 (d, 1 H, Ar), 8,80 (s, 1 H, Ar), 9,28 (dd, 1 H, Ar), 9,45 (dd, 1 H, Ar).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -104,01, -114,04.
 LCMS (4,5 min) t_R = 3,07 minutos, MS ningún ion de masas observado.

Preparación 93

5-Cloro-4-(6-cloro-2'-fluoro-4-yodobifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

- 25 Se añadió 6-cloro-2'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol (Preparación 94, 651 mg, 1,75 mmol) a una mezcla de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 671 mg, 1,85 mmol) y carbonato potásico (967 mg, 7,00 mmol) en dimetilsulfóxido (17,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de hidróxido sódico ac. 0,75 N (30,0 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron.
- 30 El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptanos (3:7) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de regioisómeros (930 mg, 67 %). La purificación adicional por HPLC preparativa usando acetonitrilo/agua como eluyente (5/95 - 95/5, Phenomenex Luna C18 5u 110A 21,2 x 150mm) dio el compuesto del título (600 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,32 (dd, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,81 (s,

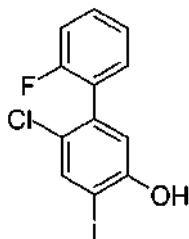
1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -104,48, -113,97.

LCMS (4,5 min) t_R = 4,20 minutos, MS ningún ion de masas observado.

Preparación 94

5 6-Cloro-2'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol



10 Se añadió tribromuro de boro (251 mg, 2,61 mmol) a una solución de 2-cloro-2'-fluoro-4-yodo-5-metoxibifenilo (Preparación 95, 671 mg, 1,85 mmol) en diclorometano (4,7 ml) a -20 °C y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10,0 ml), antes de diluirse con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 5,0 ml) y solución salina saturada (5,0 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color púrpura. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptanos 1:4 dio el compuesto del título (610 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro.

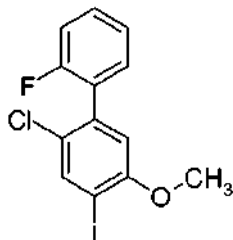
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,97 (s, 1 H, Ar), 7,15 (t, 1 H, Ar), 7,22 (m, 1 H, Ar), 7,28 (m, 1 H, Ar), 7,39 (m, 1 H, Ar), 7,76 (s, 1 H, Ar).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114,03.

LCMS (4,5 min) t_R = 3,44 minutos, MS m/z 347 [M-H].

Preparación 95

20 2-Cloro-2'-fluoro-4-yodo-5-metoxibifenilo

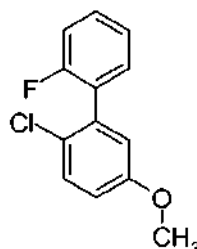


25 Se añadió N-yodosuccinimida (683 mg, 3,04 mmol) a una solución de 2-cloro-2'-fluoro-5-metoxibifenilo (Preparación 96, 749 mg, 3,16 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (0,09 ml), ácido acético (4,7 ml) y diclorometano (4,7 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 5 ml) y solución salina saturada (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color rojo. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con diclorometano:heptanos (1:9) dio el compuesto del título (671 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H, OMe), 6,75 (s, 1H, Ar), 7,16 (t, 1H, Ar), 7,22 (m, 1 H, Ar), 7,32 (m, 1 H, Ar), 7,41 (m, 1 H, Ar), 7,88 (s, 1 H, Ar).

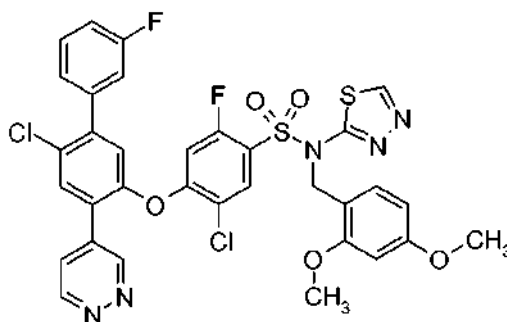
RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114,02.

LCMS (4,5 min) t_R = 3,88 minutos, Ningún ion de masas observado.

Preparación 96**2-Cloro-2'-fluoro-5-metoxibifenil**

5 Se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (229 mg, 0,20 mmol) a una mezcla desgasificada de ácido 2-fluorofenilborónico (556 mg, 3,97 mmol), 2-bromo-1-cloro-4-metoxibenceno (0,49 ml, 3,57 mmol), carbonato de cesio (3,87 g, 11,9 mmol), agua (5,0 ml) y dioxano (26,0 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre acetato de etilo (30,0 ml) y cloruro de amonio sat. ac. (10,0 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (5,0 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un

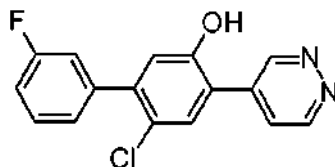
10 aceite de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con heptanos dio el compuesto del título (749 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H, OMe), 6,87-6,89 (m, 2H, Ar), 7,15 (m, 1H, Ar), 7,21 (m, 1 H, Ar), 7,31-7,41 (m, 3H, Ar).
 LCMS (4,5 min) t_R = 3,00 minutos, Ningún ion de masas observado.

15 Preparación 97**5-Cloro-4-(6-cloro-3'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida**

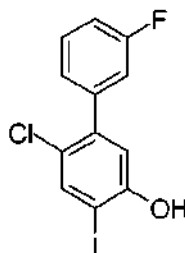
20 Se añadió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 136 mg, 0,29 mmol) a una solución de 6-cloro-3'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-ol (Preparación 98, 133 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (183 mg, 0,88 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido sódico (1 M, 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido:acetonitrilo (2,5 ml: 1,5 ml) y a continuación se

25 purificó por HPLC en fase inversa eluyendo con acetonitrilo:agua (de 5:95 a 95:5, gradiente de 30 minutos y a continuación 5 minutos isocrática) para dar el compuesto del título (60 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,31 (dd, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,13-7,23 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,80 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,28-9,30 (m, 1 H), 9,44-9,45 (m, 1 H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -104, -112.
 LCMS (proceso ácido de 4,5 min) t_R = 3,16 minutos, MS m/z 742 [MH]⁺.

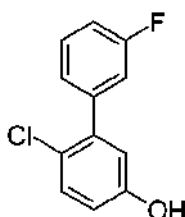
30

Preparación 98**6-Cloro-3'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-ol**

- 5 Se añadió fluoruro de cesio (219 mg, 1,44 mmol) a una solución de 6-cloro-3'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol (Preparación 99, 251 mg, 0,72 mmol) y 4-(tributylestannil)piridazina (345 mg, 0,93 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadieron yoduro de cobre (28 mg, 0,15 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (83 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se inactivó con una solución de amoníaco (10 %, 10 ml) y se agitó durante un periodo adicional de 10 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Biotage) eluyendo con heptano:acetato de etilo (93:7 a 0:100) para dar el compuesto del título (185 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,01 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,72 (s, 1 H), 7,94-7,96 (m, 1 H), 9,25-9,27 (m, 1 H), 9,52-9,53 (m, 1 H).
- 15 LCMS (proceso ácido de 4,5 min) t_R = 2,88 minutos, MS m/z 301 [MH]⁺.

Preparación 99**6-Cloro-3'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol**

- 20 Se añadió N-yodosuccinimida (261 mg, 1,16 mmol) a una mezcla de 6-cloro-3'-fluorobifenil-3-ol (Preparación 100, 270 mg, 1,21 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (24 µl, 0,43 mmol) en ácido acético (3 ml) y diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con metabisulfito sódico (0,5 M, 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptano:diclorometano (70:30) para dar el compuesto del título (193 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,28 (s a, 1 H), 6,99-7,12 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H).
RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -113.
LCMS (proceso ácido de 4,5 min) t_R = 3,51 minutos, MS m/z 347 [M-H].

Preparación 100**6-Cloro-3'-fluorobifenil-3-ol**

- 30 Se añadió carbonato de cesio (1,15 g, 3,53 mmol) a una solución de 4-cloro-3-yodofenol (300 mg, 2,14 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (330 mg, 1,30 mmol) en dioxano:agua (22,5 ml:4,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (69 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70

°C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage eluyendo con heptano:acetato de etilo (de 98:2 a 80:20) para dar el compuesto del título (270 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

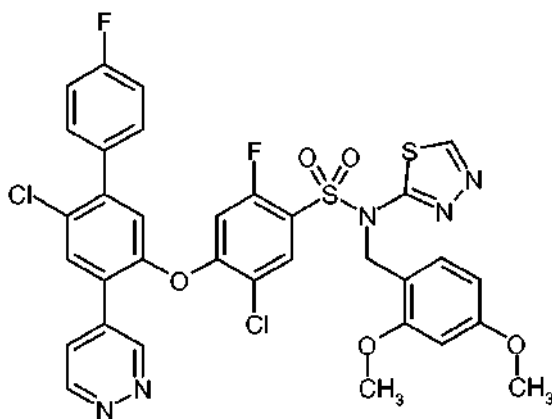
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,00 (s a, 1 H), 6,76-6,82 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114.

LCMS (proceso ácido de 4,5 min) t_R = 3,16 minutos, MS m/z 221 [M-H].

Preparación 101

10 **5-Cloro-4-(6-cloro-4'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida**



15 Se suspendieron 6-cloro-4'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-ol (Preparación 102, 150 mg, 0,50 mmol), 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida (Preparación 16, 345 mg, 0,75 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,50 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la suspensión se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (disolvente A: 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo ; disolvente B: 0,05 % de ácido fórmico en agua; caudal: 15 ml/min; gradiente de 0 min de 5 % de A, 2,5 min de 5 % de A, 22,5 min de 95 % de A, 32,5 min de 95 % de A y a continuación vuelta a las condiciones

20 iniciales) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 27 %) en forma de un vidrio.

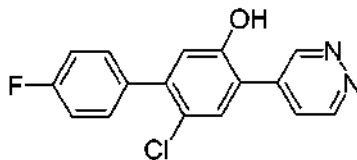
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,31 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,18 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,70 (s, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,29 (m, 1 H), 9,46 (m, 1 H).

25 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -104,0, -112,2.

LCMS t_R = 3,46 min MS m/z 742 [MH]⁺.

Preparación 102

6-Cloro-4'-fluoro-4-(piridazin-4-il)bifenil-3-ol



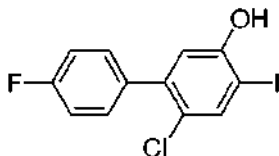
30 Una suspensión de 6-cloro-4'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol (Preparación 103, 300 mg, 0,86 mmol), 4-(tributylestannil)piridazina (413 mg, 1,12 mmol), fluoruro de cesio (261 mg, 1,72 mmol) y yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se desgasificó durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (100 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 45 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Arcofel y el lecho de Arcofel se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de heptano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 58 %) en forma de un aceite.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,67 (s, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 9,20 (m, 1 H),

9,56 (m, 1 H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -116,2.
 LCMS t_R = 2,85 min MS m/z 299 [M-H].

Preparación 103

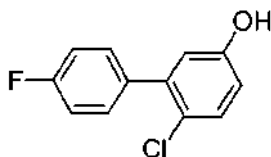
5 6-Cloro-4'-fluoro-4-yodobifenil-3-ol



A una solución de 6-cloro-4'-fluorobifenil-3-ol (Preparación 104, 280 mg, 1,26 mmol) en ácido acético (2,5 ml), diclorometano (2,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (25 μl) se añadió N-yodosuccinimida (272 mg, 1,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (60 ml) y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 33 % de diclorometano en heptano para proporcionar el compuesto del título (306 mg, 70 %) en forma de un aceite incoloro.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,27 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,75 (s, 1H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -113,8.
 15 LCMS t_R = 3,52 min MS m/z 347 [M-H].

Preparación 104

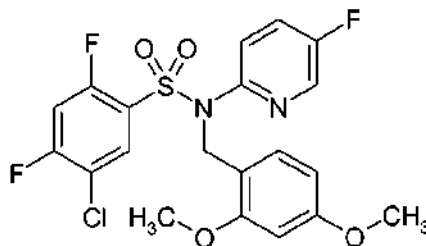
6-Cloro-4'-fluorobifenil-3-ol



Una solución de ácido 4-fluorofenilborónico (500 mg, 3,57 mmol), 4-cloro-3-yodofenol (455 mg, 1,79 mmol) y carbonato de cesio (1,75 g) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se desgasificó 1 hora con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (104 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 75 °C. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y la fase acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (m, 2H).
 25 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -114,0.
 LCMS t_R = 2,96 min MS m/z 221 [M-H].

Preparación 105

30 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzenosulfonamida



Se agitaron cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (200 mg, 0,81 mmol), N-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoropiridin-2-amina (Preparación 106, 255 mg, 0,97 mmol) y piridina (196 μl, 2,43 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho Varian Bond-elut de 5 g, heptano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para
 35

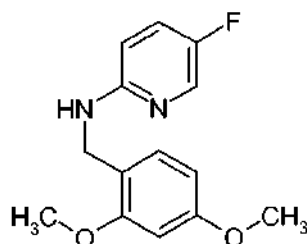
proporcionar el compuesto del título (193 mg) en forma de una goma.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,68 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 4,99 (s, 2 H), 6,31 - 6,37 (m, 2H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,89 (dd, 1 H), 8,15 - 8,18 (m, 1 H).

LCMS t_R = 1,74 minutos, MS ningún ion de masas observado.

5 Preparación 106

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-fluoropiridin-2-amina



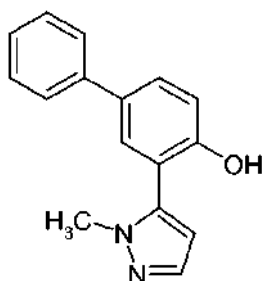
10 Se agitaron 5-fluoropiridin-2-amina (500 mg, 4,46 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (674 mg, 4,06 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 6,08 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes del tratamiento con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un cartucho de separación de fase y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color pardo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,38 (d, 2 H), 4,84 (s a, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,43 (dd, 2,34 Hz, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 7,96 (d, 1 H).

LCMS t_R = 2,07 minutos, MS m/z 263 [MH]⁺.

Preparación 107

3-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-4-ol



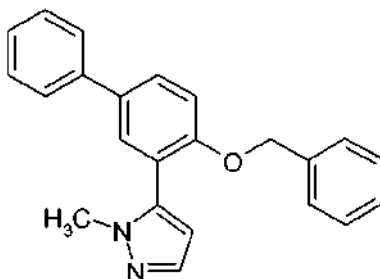
20 A una suspensión agitada de 5-[4-(benciloxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol (Preparación 108, 3 g, 8,81 mmol) en metanol (26 ml) se añadió paladio sobre carbono (300 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas antes de filtrarse a través de un lecho de Celite™. El lecho se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (26 ml) y la solución se desgasificó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. La trituration del residuo con n-hexano proporcionó el compuesto del título (1,95 g) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3,89 (s, 3H), 6,30 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,56-7,64 (m, 3H), 10,14 (s a, 1 H).

30 LCMS t_R = 3,29 minutos, MS m/z 251 [MH]⁺.

Preparación 108

5-[4-(Benciloxi)bifenil-3-il]-1-metil-1H-pirazol

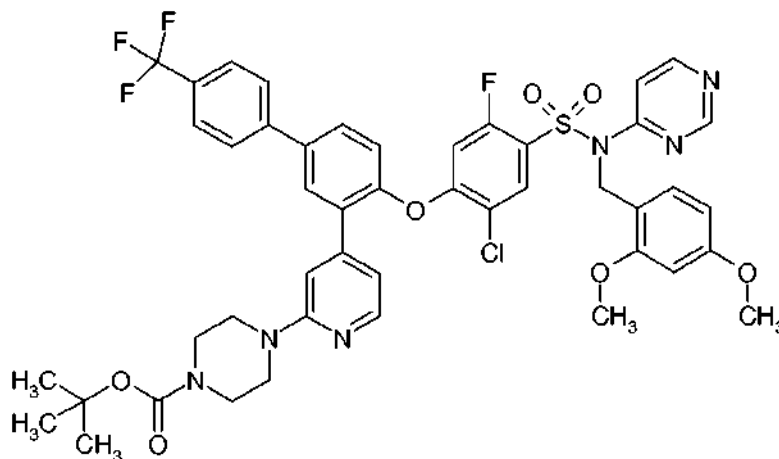


5 Una solución de bencil 3-bromobifenil-4-il éter (500 mg, 1,47 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico (185 mg, 1,47 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. Se añadieron tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0) (54 mg, 0,06 mmol) y triciclohexilfosfina (33 mg, 0,12 mmol) a la mezcla en una atmósfera de argón. Se añadió una solución desgasificada de fosfato tripotásico (626 mg, 2,95 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título (320 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3,67 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,27-7,45 (m, 10H), 7,56 (d, 1 H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 1 H).

15 LCMS t_R = 2,21 minutos, MS m/z 341 [MH]⁺.

Preparación 109

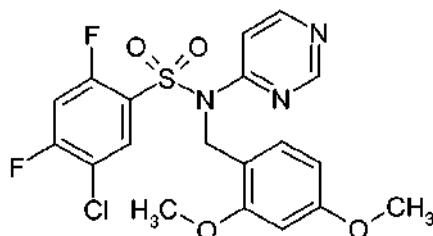
4-{4-[4-(2-Cloro-4-[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil)-5-fluorofenoxi]-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 A una solución de 4-(4-(4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 114, 200 mg, 0,401 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato potásico (111 mg, 0,802 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (Preparación 110, 182 mg, 0,401 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 30 % heptano en acetato de etilo para dar el compuesto del título (320 mg, 85 %) en forma de una espuma de color amarillo.

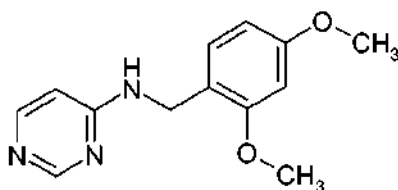
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 3,55 (s a, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,42-6,36 (m, 3H), 6,75 (d, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,75-7,66 (m, 6H), 8,02 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H).

30 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -106,76 (F), -62,55 (CF₃).

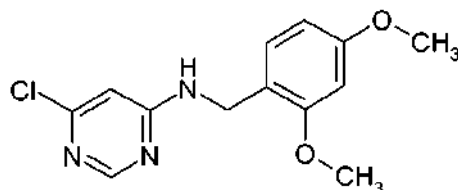
LCMS t_R = 4,49 minutos, m/z 935 [MH]⁺.

Preparación 110**5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

- 5 Se agitaron N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (Preparación 111, 1,80 g, 7,35 mmol), cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobenceno-1-sulfonilo (1,81 g, 7,35 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,82 g, 7,35 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10 % diclorometano en acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,47 g, 44 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H), 3,78 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,43-6,41 (m, 2H), 6,98 (t, 1 H), 7,16-7,14 (dd, 1H), 7,20 (d, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H).
 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -105,97 (F), -100,64 (F).
 LCMS t_R = 3,51 minutos, ningún ion de masas observado.

Preparación 111**15 N-(2,4-Dimetoxibencil)pirimidin-4-amina**

- 20 Se disolvió 6-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (Preparación 112, 3,46 g, 12,39 mmol) en etanol (140 ml). La solución se degasificó y a continuación se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,98 g) seguido de formiato de amonio (4,55 g, 72,15 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite™ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (2,94 g, 97 %) en forma de un aceite viscoso.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,81 (m, 3H), 4,43 (s a, 2H), 5,55 (s a, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,45-6,41 (m, 2H), 7,15 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H).
 LCMS t_R = 1,50 minutos, m/z 246 [MH]⁺.

Preparación 112**6-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina**

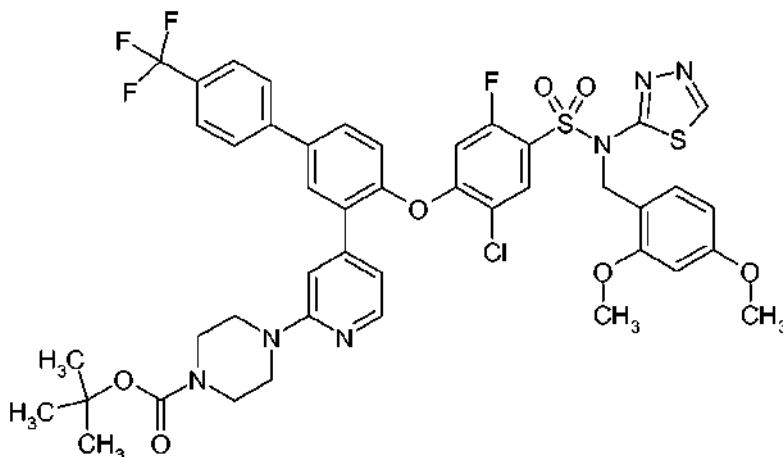
- 30 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (8,10 ml, 46,50 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (2,52 ml, 16,78 mmol) a una solución de 4,6-dicloropirimidina (2,50 g, 16,78 mmol) en butanol (80 ml) y mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se

filtraron y se evaporaron. El residuo se trituro en heptano para dar el compuesto del título (4,00 g, 85 %) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H), 3,83 (m, 3H), 4,40 (s a, 2H), 6,47-6,36 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 8,31 (s, 1 H).
LCMS t_R = 2,87 minutos, m/z 278 [M-H].

5 Preparación 113

4-{4-[4-(2-Cloro-4-[[[(2,4-dimetoxibencil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]sulfonyl]-5-fluorofenoxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 4-(4-(4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 114, 200 mg, 0,400 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) y se añadió carbonato potásico (110 mg, 0,800 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida (Preparación 16, 185 mg, 0,400 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (7 % a 60 % de acetato de etilo en heptano durante 20 CV) para dar el producto del título (340 mg, 90 %) en forma de una espuma de color amarillo.

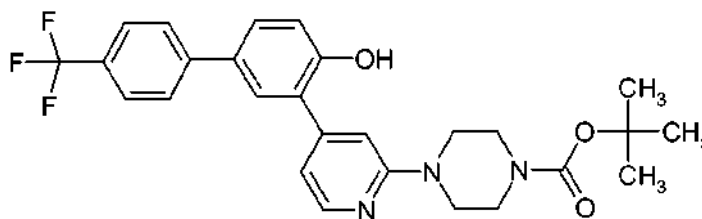
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 9H), 3,40 (m, 8H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,20 (s, 1 H), 6,30 (m, 2H), 6,75 (d, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 7,50-7,90 (m, 7H), 8,20 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -105,0, -63,0.

LCMS t_R = 3,26 minutos, MS m/z 941 [MH]⁺.

Preparación 114

4-(4-(4-Hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

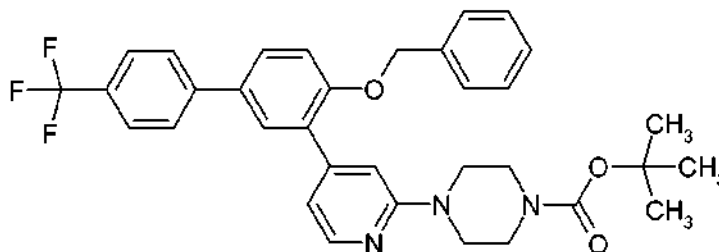


Se disolvió 4-(4-(4-(benciloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 115, 1,30 g, 2,20 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente y se añadió hidróxido de paladio sobre carbón activado (130 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (50 psi, 345 kPa) durante 18 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite™, se aclaró con etanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage (5 % a 60 % de acetato de etilo en heptano durante 20 CV). La purificación adicional en fase inversa usando acetonitrilo/agua (5/95 - 95/5) con ácido fórmico al 0,1 % como eluyente dio el compuesto del título (650 mg, 59 %) en forma de un polvo de color blanco.

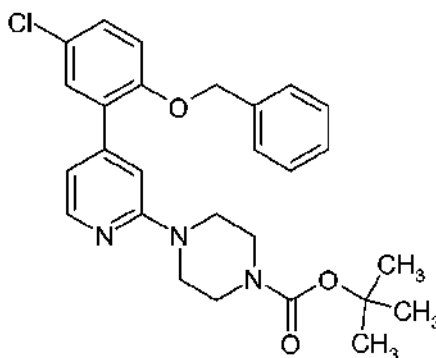
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 3,59 (m, 8H), 6,75 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,60 (m, 4H), 8,30 (d, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -62,41.

LCMS t_R = 2,93 minutos, MS m/z 500 [MH]⁺.

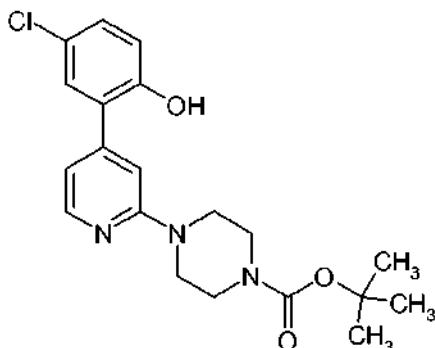
Preparación 115**4-(4-(4-(Benciloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 5 Se combinaron en un vial de microondas 4-(4-(2-(benciloxi)-5-clorofenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 116, 1,10 g, 2,29 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (866 mg, 4,58 mmol), dímero di- μ -clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxiimino)metil]fenil]paladio (II) (93 mg, 0,114 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (66 mg, 0,228 mmol), carbonato potásico (635 mg, 4,60 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (1 M en metanol, 0,46 ml, 0,46 mmol). Se añadió dimetilformamida (12 ml) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 horas en un microondas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dimetilformamida (12 ml) y se añadieron ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (866 mg, 4,58 mmol), dímero di- μ -clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxiimino)metil]fenil]paladio (II) (93 mg, 0,114 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (66 mg, 0,228 mmol), carbonato potásico (635 mg, 4,60 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (1 M en metanol, 0,46 ml, 0,46 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 1 hora en un microondas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo de aceite se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage (5 % a 80 % de acetato de etilo en heptano durante 20 CV) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (655 mg, 48 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 9H), 3,50 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,15 (d, 1 H), 7,30 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 5H), 8,20 (d, 1 H).
LCMS t_R = 3,05 minutos, MS m/z 590 [MH]⁺.

Preparación 116**4-(4-(2-(Benciloxi)-5-clorofenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 25 Se disolvió 4-(4-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 117, 1,85 g, 4,755 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato potásico (1,31 g, 9,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,622 ml, 5,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,20 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 3,40 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,95 (d, 1 H), 7,20-7,40 (m, 7H), 8,20 (d, 1 H).
LCMS t_R = 3,56 minutos MS m/z 480 [MH]⁺.
- 35

Preparación 117

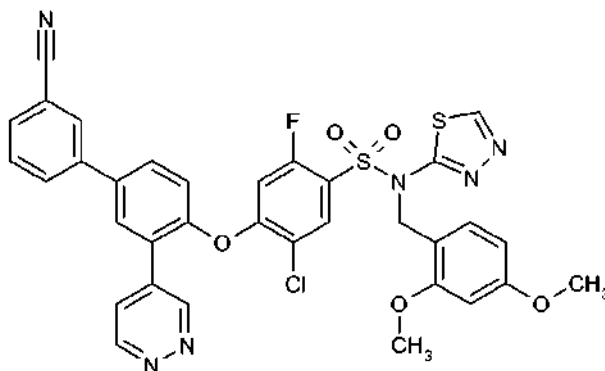
4-(4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se combinaron 4-(4-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,66 mmol), ácido 5-cloro-2-hidroxifenilborónico (458 mg, 2,66 mmol) y carbonato sódico (1,13 g, 10,64 mmol) y se disolvieron en una mezcla de dioxano/agua (14 ml/ 4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min con nitrógeno y a continuación se añadió tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (153 mg, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice mediante Biotage™ (10 % a 60 % de acetato de etilo en heptano durante 20 CV) para dar el compuesto del título (700 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (s, 9H), 3,50 (s, 8H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,95 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H).
LCMS t_R = 2,48 minutos MS m/z 388 [M-H]⁻.

15 Preparación 118

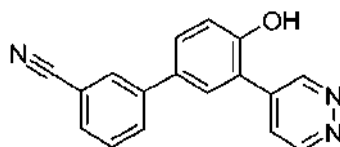
5-Cloro-4-[(3'-ciano-3-piridazin-4-ilbifenil-4-il)oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



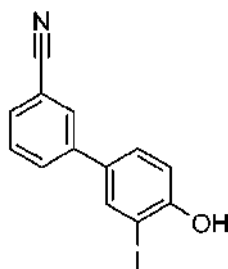
20 Se disolvieron 4'-hidroxi-3'-(piridazin-4-il)bifenil-3-carbonitrilo (Preparación 119, 330 mg, 1,21 mmol) y carbonato potásico (334 mg, 2,42 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml). A continuación se añadió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 16, 558 mg, 1,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de diclorometano en acetato de etilo para dar el compuesto del título (561 mg, 65 %).

25 LCMS t_R = 3,57 minutos, MS m/z 715 [MH]⁺.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,69 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,36 (d, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,74-7,70 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,89 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,28 (d, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

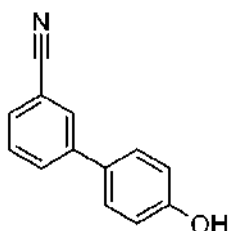
30 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -104,24 (s, 1 F).

Preparación 119**4'-Hidroxi-3'-piridazin-4-ilbifenil-3-carbonitrilo**

- 5 Una mezcla de 4'-hidroxi-3'-yodobifenil-3-carbonitrilo (Preparación 120, 715 mg, 2,23 mmol), 4-(tributylestannil)piridazina (904 mg, 2,45 mmol) y fluoruro de cesio (677 mg, 4,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (258 mg, 0,22 mmol) y yoduro de cobre (I) (85 mg, 0,45 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente y a continuación se calentó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con amoníaco al 10 % (0,88 M) en agua (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y a continuación la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla resultante se diluyó además con acetato de etilo (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de diclorometano en acetato de etilo para dar el compuesto del título (355 mg, 55 %).
- 10 LCMS t_R = 2,54 minutos, MS m/z 274 [MH]⁺.
 15 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,11 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,89 (d, 1 H), 8,05-8,00 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 9,25 (d, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).

Preparación 120**4'-Hidroxi-3'-yodobifenil-3-carbonitrilo**

- 20 Se disolvió 4'-hidroxibifenil-3-carbonitrilo (Preparación 121, 570 mg, 2,92 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido acético (10 ml). A continuación se añadieron ácido sulfúrico concentrado (0,30 ml) y N-yodosuccinimida (657 mg, 2,92 mmol) a 0 °C (refrigeración con baño de hielo) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (720 mg, 77 %).
- 25 LCMS t_R = 3,16 minutos, MS m/z 320 [M-H]⁻.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,41 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,46-7,44 (m, 1 H), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,62-7,59 (m, 1 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H).

Preparación 121**4'-Hidroxibifenil-3-carbonitrilo**

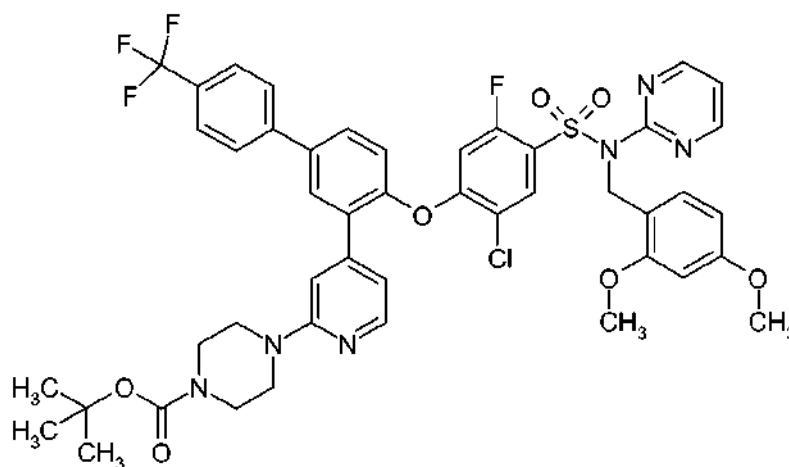
Se disolvieron ácido 3-cianofenilborónico (1,18 g, 8,03 mmol), 4-bromofenol (1,16 g, 6,69 mmol) y carbonato sódico (2,12 g, 20,07 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (8 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) (0,77 g, 0,67 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de ArboceTM y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 40 % de acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,58 g, 44 %).

LCMS t_R = 2,81 minutos, m/z ion de masas no detectado.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,97 (s, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1 H), 7,81 (s, 1 H).

Preparación 122

4-{4-[4-(2-Cloro-4-[[2,4-dimetoxibencil](pirimidin-2-il)amino]sulfonyl)-5-fluorofenoxi]-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Se disolvió 4-(4-(4-hidroxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 114, 240 mg, 0,480 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) y a continuación se añadió carbonato potásico (133 mg, 0,962 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida (Preparación 13, 219 mg, 0,480 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo (15 ml) y HCl 2 M (5 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 5-60 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (380 mg, 84 %) en forma de una espuma de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 3,55 (s, 8H), 3,76 (s, 6H), 5,38 (s, 2H), 6,44-6,36 (m, 3H), 6,75 (dd, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 6H), 8,13-8,10 (m, 2H), 8,40 (d, 2H).

25 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -107,11 (F), -62,50 (CF₃).

LCMS t_R = 4,41 minutos, m/z 935 [MH]⁺.

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

Construcción y mantenimiento de la línea celular

30 Se transfectaron células de Riñón de Embrión Humano (HEK) con un constructo hSCN9A usando reactivo de lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas convencionales. Las células que expresan de forma estable los constructos hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 µg/ml). La expresión de los clones se analizó sistemáticamente usando la técnica de fijación de tensión de células completas.

Cultivo celular

35 Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 % inactivado por calor y 400 µg/ml de G-418 en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 10 %. Para HTS, las células se recogieron de los matraces mediante tripsinización y se volvieron a sembrar en una placa de múltiples pocillos apropiada (por lo general 96 o 384 pocillos/placa) de modo que se consiguiera la confluencia dentro de las 24 horas de la siembra. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo mediante una breve tripsinización y se volvieron a sembrar sobre cubreobjetos de vidrio a baja densidad. Por lo general, las células se usan para experimentos electrofisiológicos

40

dentro de 24 a 72 horas después de la siembra.

Registro Electrofisiológico

Se colocaron cubreobjetos que contenían células HEK que expresan hSCN9A en un baño en la platina de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/minuto) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl₂ 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se llenaron 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 tenían una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones extracelulares e intracelulares era de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie no compensada fue por lo general de 2 a 5 megaohmios y se consiguió una compensación de la resistencia en serie > 85 % de forma rutinaria. Como resultado, los errores de la tensión fueron insignificantes y no se aplicó corrección. Se adquirieron registros de corriente de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se visualizaron con óptica de contraste de Hoffman y se colocaron enfrente de un conjunto de columnas de flujo que emiten soluciones extracelulares ya sea de control o que contienen compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar soluciones de reserva 10 mM, que a continuación se diluyeron en solución extracelular para alcanzar las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final de dimetilsulfóxido (< 0,3 % de dimetilsulfóxido) no tenía ningún efecto significativo sobre las corrientes de sodio de hSCN9A. La dependencia de la tensión de inactivación se determinó mediante la aplicación de una serie de prepulsos despolarizantes (periodo de 8 segundos con incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de mantenimiento negativo. A continuación, la tensión se midió inmediatamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron como una función del potencial del prepulso para permitir la estimación de la tensión a la que se inactivó un 50 % de los canales (punto medio de inactivación o V_{1/2}). Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para inhibir los canales de sodio hSCN9A mediante la activación del canal con un paso de tensión de 20 ms a 0 mV seguido de un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos al V_{1/2} determinado de forma empírica. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó por diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de compuestos de ensayo. Para facilitar la comparación, se calcularon los valores de "CI-50 estimados" (CI_{E50}) a partir de datos de electrofisiología de un solo punto mediante la siguiente ecuación, (concentración sometida a ensayo, μ M) X (100 % de inhibición / % de inhibición). Los valores de inhibición < 20 % y > 80 % se excluyeron del cálculo.

Los ensayos electrofisiológicos se realizaron con el hardware PatchXpress 7000 y el software asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los usados en los experimentos de fijación de tensión en células completas convencionales que se han descrito anteriormente. Las células hSCN9A se cultivaron como anteriormente para un 50 % - 80 % de confluencia y se recogieron por tripsinización. Las células tripsinadas se lavaron y se resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1×10^6 células/ml. La instalación de manipulación de líquidos de a bordo del PatchXpress se usó para la dispensación de las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio de la tensión de inactivación fue tal como se describe para los registros convencionales de células completas. A continuación, las células se fijaron con tensión al V_{1/2} determinada empíricamente y la corriente se activó por un paso de 20 ms de tensión a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también se realizaron usando la plataforma electrofisiológica automatizada IonWorks Quattro (Molecular Devices Corp.). Las soluciones intracelulares y extracelulares fueron tal como se ha descrito anteriormente con los siguientes cambios, se añadieron 100 μ g/ml de anfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se cultivaron y se recogieron como para PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de $3-4 \times 10^6$ células/ml. La instalación de manipulación de líquidos de a bordo de la IonWorks Quattro se usó para la dispensación de las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. A continuación, se aplicó un protocolo de tensión que consistía en un paso de tensión para inactivar completamente los canales de sodio, seguido de un breve periodo de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación de los canales de sodio sin bloquear, seguido por una etapa de tensión de ensayo despolarizada para evaluar la magnitud de la inhibición por el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó en base a la diferencia de amplitud de corriente entre la adición previa al compuesto y las exploraciones de adición después de los compuestos.

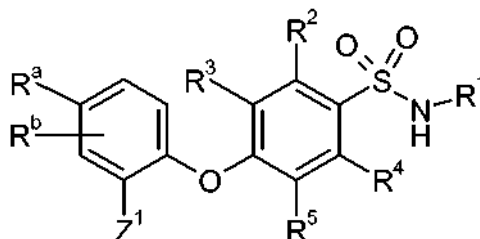
Los compuestos de los Ejemplos se sometieron a ensayo en los ensayos que se han descrito anteriormente usando la plataforma PatchXpress y se descubrió que tenían los valores de CI_{E50} (μ M) de Nav1.7 que se especifican en la tabla que sigue a continuación.

Ej	CIE ₅₀	Ej	CIE ₅₀	Ej	CIE ₅₀	Ej	CIE ₅₀	Ej	CIE ₅₀
1	0,0018	9	0,0116	17	0,0027	25	0,0008	33	0,016
2	0,0081	10	0,0530	18	0,018	26	0,0023	34	0,0005
3	0,031	11	0,0077	19	0,011	27	0,0009	35	0,0022
4	0,0029	12	0,0019	20	0,24	28	0,0009	36	0,011
5	0,0013	13	0,0022	21	0,10	29	0,0008	37	0,012
6	0,0029	14	0,0011	22	0,033	30	0,023	38	0,018
7	0,0012	15	0,0060	23	0,0051	31	0,016	39	0,0077
8	0,032	16	0,0015	24	0,0017	32	0,0053	40	0,001

- 5 También se puede medir la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el canal Nav1.5 (o SCN5A) usando un ensayo análogo al que se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo el gen SCN9A con el gen SCN5A. Todas las demás condiciones permanecen igual incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Los valores de CI₅₀ estimados se determinan en la mitad de la inactivación para Nav1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor de CIE₅₀ en el canal Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado para Nav1.7 frente a Nav1.5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



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

- 5 R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende (a) uno o dos átomos de nitrógeno o, cuando tiene 5 miembros, (b) uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl;
 R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, F, Cl o $-OCH_3$;
 R^5 es CN, F, Cl o R^6 ;
- 10 R^a es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl o R^6 ;
 R^b es H, F, Cl o R^6 ;
 R^6 es alquilo (C_1-C_4) o alquiloxi (C_1-C_4), cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres F;
 Z^1 es (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl o R^6 ; o (b) un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R^7 o R^8 , o ambos R^7 y R^8 ;
 R^7 está unido a un carbono del anillo Z^1 y es seleccionado entre F, Cl, NR^9R^{10} , R^6 , cicloalquilo (C_3-C_8) o Het^1 ;
 R^8 está unido a un nitrógeno del anillo Z^1 y es seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8) o Het^1 "unido por un C";
- 20 Het^1 es un monoheterocicloalquilo saturado 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros del anillo seleccionados entre $-NR^{11}-$ y $-O-$, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_4), alquilenilo (C_0-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8); y
 R^9 , R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8); o, cuando Het^1 está "unido por un N", R^{11} está ausente de ese átomo de nitrógeno.
- 25 R^9 , R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8); o, cuando Het^1 está "unido por un N", R^{11} está ausente de ese átomo de nitrógeno.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es un heteroarilo "unido por un C" seleccionado entre tiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R^1 es un heteroarilo "unido por un C" seleccionado entre tiazolilo o tiadiazolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H o F.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que R^5 es CN, F o Cl.
- 35 6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que R^a es fenilo, opcionalmente sustituido con R^6 .
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que R^b es H.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que Z^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R^7 o R^8 , o ambos R^7 y R^8 .
- 40 9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que Z^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros "unido por un C" que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R^8 .
10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que Z^1 es un heteroarilo "unido por un C" seleccionado entre pirazolilo y piridazinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con R^8 .
- 45 R^8 .

11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que Z¹ es un piridazinilo “unido por un C” o pirazolilo “unido por un C”, estando dicho pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo o un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 4 miembros “unido por un C” que comprende un -Nalquilo (C₁-C₂) miembro del anillo.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 10 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7.
- 15 16. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el que el trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7 es dolor, preferentemente dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.