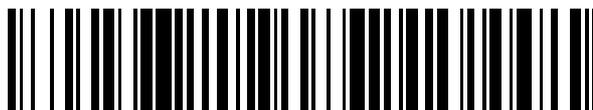


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 393**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/46** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014 PCT/US2014/047265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15010065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14748056 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 3022175**

54 Título: **Sulfonamidas como moduladores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

**19.07.2013 US 201361856146 P**

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

**13.02.2018**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)**

**50 Northern Avenue, 15th Floor  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**HADIDA-RUAH, SARA SABINA;  
ANDERSON, COREY;  
TERMIN, ANDREAS P.;  
BEAR, BRIAN RICHARD;  
ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI;  
KRENITSKY, PAUL y  
JOHNSON, JAMES PHILIP**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 654 393 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).

**Sulfonamidas como moduladores de los canales de sodio****Descripción**5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales de sodio. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y a procedimientos de usar las composiciones en el tratamiento de varios trastornos, incluyendo el dolor.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor es un mecanismo de protección que permite a los animales sanos para evitar daños en los tejidos y prevenir mayores daños en el tejido dañado. No obstante, hay muchas afecciones en las que el dolor persiste más allá de su utilidad, o cuando los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. El dolor neuropático es una forma de dolor crónico causado por una lesión de los nervios sensoriales (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): pág. 681-8). El dolor neuropático se puede dividir en dos categorías, el dolor causado por daño metabólico generalizado en el nervio y el dolor causado por una lesión discreta en el nervio. Las neuropatías metabólicas incluyen neuropatía postherpética, neuropatía diabética y neuropatía inducida por fármacos. Las indicaciones en lesiones nerviosas individuales incluyen dolor postamputación, dolor por lesión neural posquirúrgica y las lesiones por atrapamiento de nervios, tal como el como dolor de espalda neuropático.

Los documentos US2007/0238733 y *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 14,2004, 5727 a 5730 describen inhibidores de los canales de sodio y de potasio y su uso farmacéutico.

Los canales de sodio regulados por voltaje ( $Na_v$ ) desempeñan un papel crítico en la señalización del dolor. Los  $Na_v$  son mediadores biológicos clave de la señalización eléctrica, ya que son los mediadores principales de la rápida carrera ascendente del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos). La evidencia del papel de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos que surgen de mutaciones en los genes de los canales de sodio, el trabajo preclínico en modelos animales y la farmacología clínica de los agentes moduladores de los canales de sodio conocidos apuntan todos a la función central de los  $Na_v$  en la sensación de dolor (Rush, A.M. y T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets  $Na_v1.8$  Sodium Channels*. *Mol Interv*, 2007. 7(4): pág. 192-5); England, S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (12), pág. 1849-64 (2008); Krafft, D. S y Bannon, A. W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. *Curr Opin Pharmacol* 8 (1), pág. 50-56 (2008)). Los  $Na_v$  son los mediadores principales de la rápida carrera ascendente del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos) y, por lo tanto, son críticos para el inicio de la señalización en estas células (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que los  $Na_v$  desempeñan en la iniciación y propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes de  $Na_v$  pueden prevenir o reducir la señalización neural y los canales de  $Na_v$  han sido considerados objetivos probables para reducir el dolor en condiciones en las que se observa hiperexcitabilidad (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). Se han identificado varios analgésicos clínicamente útiles como inhibidores de  $Na_v$  canales. Los fármacos anestésicos locales, tales como la lidocaína, bloquean el dolor mediante la inhibición de los  $Na_v$  y otros compuestos, tales como carbamazepina, lamotrigina, y antidepresivos tricíclicos se ha demostrado que son eficaces en la reducción del dolor actuando mediante la inhibición de los canales de sodio (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. *Eur J Pain* 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., *Block of persistent late  $Na^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine*. *J Membr Biol* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

Los  $Na_v$  forman una subfamilia de la superfamilia de los canales de sodio regulados por voltaje y comprende 9 isoformas, designadas  $Nav1.1$  - $Nav1.9$ . Las localizaciones tisulares de los nueve isoformas varían considerablemente.  $Nav1.4$  es el principal canal de sodio del músculo esquelético y  $Nav1.5$  es el principal canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Los  $Na_v 1.7$ ,  $1.8$  y  $1.9$  están localizados principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que los  $Na_v 1.1$ ,  $1.2$ ,  $1.3$ , y  $1.6$  son canales neuronales que se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico. Los comportamientos funcionales de los nueve isoformas son similares pero distintos en los detalles de su comportamiento dependiente de la voltaje y en la cinética (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., *International*

Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), pág. 397 (2005)).

Inmediatamente después de su descubrimiento, los canales  $Na_v1.8$  se identificaron como posibles objetivos para la analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti, y J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): pág. 257-62). Desde entonces, se ha demostrado que  $Na_v1.8$  es el portador más importante de la corriente de sodio que mantiene potencial de acción disparando en las neuronas DRG pequeñas (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $Na^+$  current, TTX-resistant  $Na^+$  current, and  $Ca^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): pág. 10277-90).  $Na_v1.8$  es esencial para la activación espontánea de las neuronas dañadas, como las que dirigen el dolor neuropático (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $Na^+$  channel  $NaV1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): pág. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective  $Na_v1.8$  sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2007. 104(20): pág. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel  $Na_v1.8$  in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pág. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,  $Na_v1.8$ . *Pain*, 2002. 95(1-2): pág. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of  $Na(V)1.8$  tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): pág. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: pág. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64(6): pág. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): pág. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): pág. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ( $Na_v1.8$ ) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. 286(46): pág. 39836-47). Las neuronas DRG pequeñas en las que se expresa  $Na_v1.8$  incluyen los nociceptores críticos para la señalización del dolor.  $Na_v1.8$  es el principal canal primario que media potenciales de acción de amplitud grande en las neuronas pequeñas de los ganglios de la raíz dorsal (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $Na^+$  current, TTX-resistant  $Na^+$  current, and  $Ca^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): pág. 10277-90).  $Na_v1.8$  es necesario para los potenciales de acción repetitivos rápidos en los nociceptores, y para la actividad espontánea de las neuronas dañadas. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between  $Na_v1.7$  and  $Na_v1.8$  sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol*. 106(6): pág. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins y S.G. Waxman, Contribution of  $Na(V)1.8$  sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. 86(2): pág. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $Na^+$  channel  $NaV1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): pág. 921-6). En neuronas DRG despolarizadas o dañadas,  $Na_v1.8$  parece ser el principal impulsor de hiperexcitabilidad (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(21): pág. 8245-50). En algunos modelos de dolor animal, se ha demostrado que los niveles de expresión de ARNm de  $Na_v1.8$  aumentan en el DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. 135(Pt 2): pág. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  and  $Na_v1.9$  in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. 12(5): pág. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels  $Na_v1.8$  and  $Na_v1.9$  within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett*. 512(2): pág. 61-6).

El principal inconveniente de los inhibidores de  $Na_v$  conocidos es su mala ventana terapéutica y esto es, probablemente, una consecuencia de su falta de selectividad de isoforma. Dado que  $Na_v1.8$  está limitado principalmente a las neuronas que detectan el dolor, no es probable que los bloqueantes selectivos de  $Na_v1.8$  induzcan los eventos adversos comunes a los bloqueantes no selectivos de  $Na_v$ . En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar más antagonistas de los canales de  $Na_v$ , preferiblemente que sean más selectivos de  $Na_v1.8$  y más potentes, con mayor estabilidad metabólica y con menos efectos secundarios.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

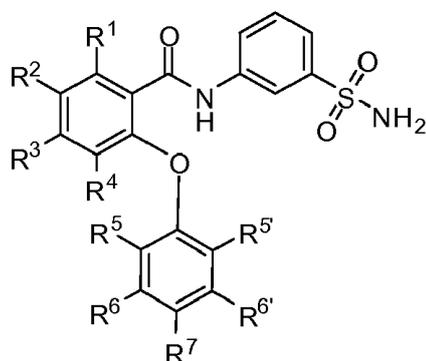
Actualmente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de sodio regulados por voltaje.

Estos compuestos tienen la fórmula general I:

5

10

15



20

I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Estos compuestos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la gravedad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero no limitados a, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

30

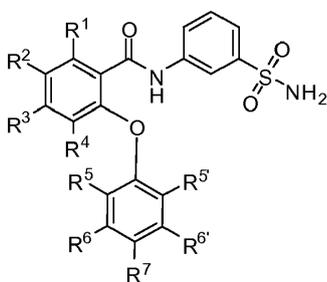
Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:

35

40

45



I;

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

55

R<sup>1</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es H;

60

R<sup>5</sup> es H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> es H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> es H, F o Cl;

R<sup>6</sup> es H, F o Cl; y

- 5 R<sup>7</sup> es H, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>,  
siempre que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no sean simultáneamente hidrógeno; y  
10 que R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no sean simultáneamente hidrógeno.

15 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry," 5<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia.

20 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente, o como se pone de ejemplo mediante clases, subclases y especies concretas de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables en la fórmula I abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo y cicloalquilo. Como reconocerá un experto en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, hace  
25 referencia a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando están sometidos a condiciones que permitan su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se conserva a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una  
30 semana.

35 La frase "opcionalmente sustituido" puede usarse de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", hace referencia a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible de I grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente del anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá un experto en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables.

45 La frase "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere a cero o a cualquier número entero que es igual o menor que el número después de la frase. Por ejemplo, "hasta 4" significa uno cualquiera de 0, 1, 2, 3, y 4.

50 El término "alifático", "grupo alifático" o "alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o cadena de hidrocarburo sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1 - -20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1 - -10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

60 Los términos "cicloalifático" o "cicloalquilo" significan un anillo de hidrocarburo monocíclico o sistema de anillo de hidrocarburo policíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

El término "sistema de anillo policíclico", tal como se usa en el presente documento, incluye estructuras bicíclicas y tricíclicas de 4 a 12- miembros que forman al menos dos anillos, en las que los dos

anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común), incluidos sistemas de anillos fusionados, en puente o espirocíclicos.

El término "halógeno" o "halo", tal como se usa en el presente documento, significa F, Cl, Br o I.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico en los que uno o más átomos del anillo en uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de forma independiente. El anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo heterociclo, "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de forma independiente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillo contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituído)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático.

El término "alcoxi," o "tioalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce átomos de carbono en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos de carbono. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo arilo".

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo", "heteroarilalcoxi" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas isoméricas (p. ej., formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de doble enlace y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas estas formas tautoméricas de los compuestos de la invención entran dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, dentro del alcance de la invención se incluyen los tautómeros de los compuestos de fórmula I. Las estructuras también incluyen formas zwitteriónicas de los compuestos o sales de fórmula I cuando sea apropiado.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente o marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente pueden tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos presentes en los compuestos de fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a los mismos, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S y <sup>18</sup>F. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, además de ser útiles como agentes terapéuticos, también son útiles en ensayos de distribución tisular de sustrato y/o fármacos, como herramientas analíticas o como sondas en otros ensayos biológicos. En un aspecto de la presente invención, los isótopos tritados (por ejemplo, <sup>3</sup>H) y carbono-14 (por ejemplo, <sup>14</sup>C) son útiles debido a su facilidad de detectabilidad. En otro aspecto de la presente invención, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con isótopos más pesados, tales como deuterio, (por ejemplo, <sup>2</sup>H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas.

En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>1</sup> es H. En otra realización, R<sup>1</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es H o CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>2</sup> es H. En otra realización, R<sup>2</sup> es F. En otra realización, R<sup>2</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>2</sup> es CN. En otra realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl. En otra realización, R<sup>2</sup> es H o CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es H. En otra realización, R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es H, CF<sub>3</sub>, Cl o OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es H. En otra realización, R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

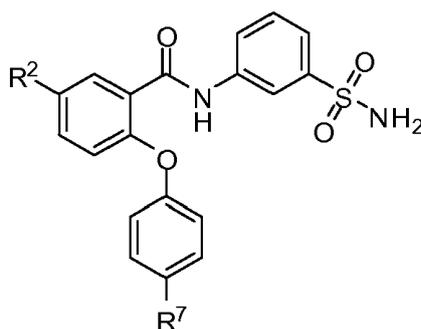
En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5'</sup> es H. En otra realización, R<sup>5'</sup> es F. En otra realización, R<sup>5'</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5'</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5'</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5'</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5'</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5'</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>6</sup> es H. En otra realización, R<sup>6</sup> es F. En otra realización, R<sup>6</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>6'</sup> es H. En otra realización, R<sup>6'</sup> es F. En otra realización, R<sup>6'</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>6'</sup> es CH<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es H. En otra realización, R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es F o OCH<sub>3</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-A:



I-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

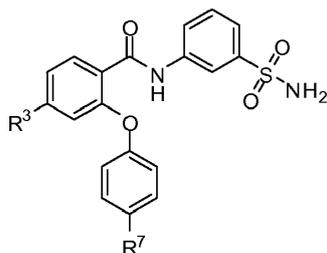
R<sup>2</sup> es F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>; y

R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones adjuntas, en las que  $R^2$  es F. En otra realización,  $R^2$  es Cl. En otra realización,  $R^2$  es CN. En otra realización,  $R^2$  es  $CH_3$ . En otra realización,  $R^2$  es  $CF_3$ . En otra realización,  $R^2$  es  $CHF_2$ .

5 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones adjuntas, en las que  $R^7$  es F. En otra realización,  $R^7$  es Cl. En otra realización,  $R^7$  es  $OCH_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCF_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCH(CH_3)_2$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCHF_2$ .

10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-B:



I-B

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

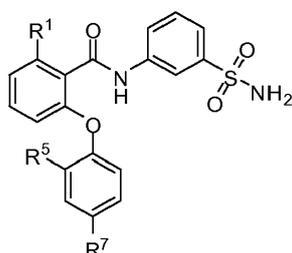
30  $R^3$  es FF, Cl, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  o  $CF_2CF_3$ ; y

$R^7$  es F, Cl,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  o  $OCHF_2$ .

35 En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones adjuntas, en las que  $R^3$  es F. En otra realización,  $R^3$  es Cl. En otra realización,  $R^3$  es CN. En otra realización,  $R^3$  es  $CF_3$ . En otra forma de realización,  $R^3$  es  $OCF_3$ . En otra realización,  $R^3$  es  $CF_2CF_3$ .

40 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones adjuntas, en las que  $R^7$  es F. En otra realización,  $R^7$  es Cl. En otra realización,  $R^7$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCF_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCH(CH_3)_2$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCHF_2$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-C:



I-C

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

$R^1$  es Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$  o ciclopropilo;

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

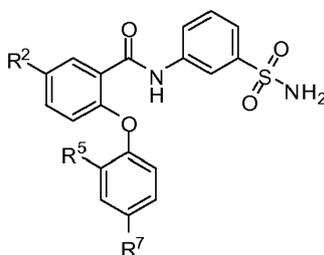
5 En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>1</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

10 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

15 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-D:

20



25

30

I-D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 en la que, independientemente cada vez:

R<sup>2</sup> es F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;

40

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

45

En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>2</sup> es F. En otra realización, R<sup>2</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>2</sup> es CN. En otra realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>.

50

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>.

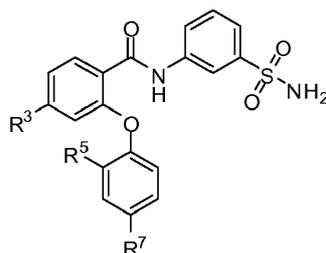
55

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-E:

60

5



10

I-E

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

20

R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

25

En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

30

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>.

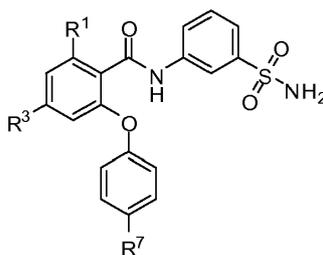
35

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

40

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-F:

45



50

I-F

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

60

R<sup>1</sup> es Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;

R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

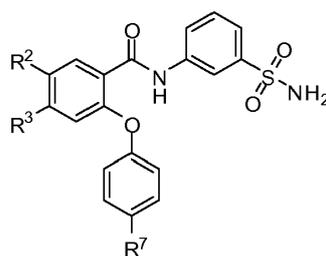
R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>1</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

5 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

10 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-G:



I-G

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

R<sup>2</sup> es F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;

35 R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

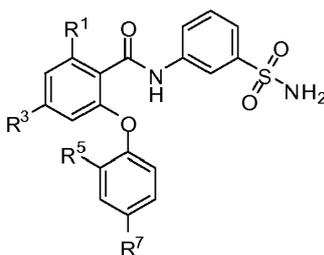
R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

40 En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>2</sup> es F. En otra realización, R<sup>2</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>2</sup> es CN. En otra realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CHF<sub>2</sub>.

45 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

50 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-H:



I-H

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

- 5 R<sup>1</sup> es Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;  
 R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y  
 10 R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

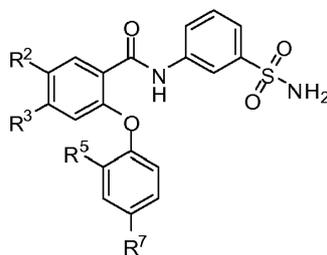
En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-H y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>1</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-H y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-H y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-H y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-J:



I-J

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

- 50 R<sup>2</sup> es F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y  
 55 R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

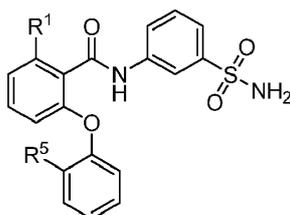
En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-J y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>2</sup> es F. En otra realización, R<sup>2</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>2</sup> es CN. En otra realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CHF<sub>2</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-J y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-J y las definiciones adjuntas, en las que  $R^5$  es F. En otra realización,  $R^5$  es Cl. En otra realización,  $R^5$  es  $CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCHF_2$ .

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-J y las definiciones adjuntas, en las que  $R^7$  es F. En otra realización,  $R^7$  es Cl. En otra realización,  $R^7$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCF_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCH(CH_3)_2$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCHF_2$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-K:



I-K

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

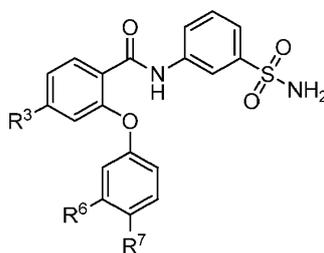
$R^1$  es Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$  o ciclopropilo; y

$R^5$  es F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_3$  o  $OCHF_2$ ;

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-K y las definiciones adjuntas, en las que  $R^1$  es Cl. En otra realización,  $R^1$  es  $CH_3$ . En otra realización,  $R^1$  es  $CF_3$ . En otra realización,  $R^1$  es ciclopropilo.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-K y las definiciones adjuntas, en las que  $R^5$  es F. En otra realización,  $R^5$  es Cl. En otra realización,  $R^5$  es  $CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCHF_2$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-L:



I-L

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

$R^3$  es F, Cl, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  o  $CF_2CF_3$ ;

$R^6$  es F o Cl; y

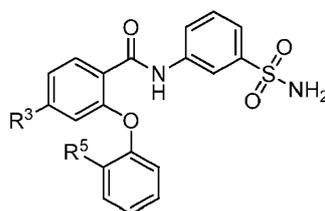
$R^7$  es F, Cl,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  o  $OCHF_2$ .

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-L y las definiciones adjuntas, en las que  $R^3$  es F. En otra realización,  $R^3$  es Cl. En otra realización,  $R^3$  es CN. En otra realización,  $R^3$  es  $CF_3$ . En otra forma de realización,  $R^3$  es  $OCF_3$ . En otra realización,  $R^3$  es  $CF_2CF_3$ .

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-L y las definiciones adjuntas, en las que  $R^6$  es F. En otra realización,  $R^6$  es Cl.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-L y las definiciones adjuntas, en las que  $R^7$  es F. En otra realización,  $R^7$  es Cl. En otra realización,  $R^7$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCF_3$ . En otra forma de realización,  $R^7$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCH(CH_3)_2$ . En otra realización,  $R^7$  es  $OCHF_2$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-M:



I-M

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

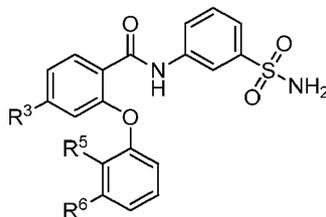
$R^3$  es FF, Cl, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  o  $CF_2CF_3$ ; y

$R^5$  es F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_3$  o  $OCHF_2$ .

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-M y las definiciones adjuntas, en las que  $R^3$  es F. En otra realización,  $R^3$  es Cl. En otra realización,  $R^3$  es CN. En otra realización,  $R^3$  es  $CF_3$ . En otra forma de realización,  $R^3$  es  $OCF_3$ . En otra realización,  $R^3$  es  $CF_2CF_3$ .

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-M y las definiciones adjuntas, en las que  $R^5$  es F. En otra realización,  $R^5$  es Cl. En otra realización,  $R^5$  es  $CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCH_2CH_2CH_3$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es  $OCHF_2$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-N:



I-N

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

$R^3$  es FF, Cl, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  o  $CF_2CF_3$ ;

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

R<sup>6</sup> es F o Cl.

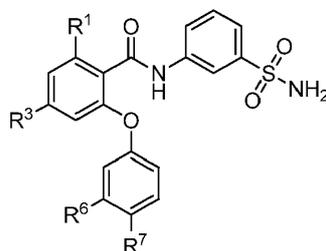
5 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-N y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

10 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-N y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>5</sup> es F. En otra realización, R<sup>5</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>5</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

15 En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-N y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>6</sup> es F. En otra realización, R<sup>6</sup> es Cl.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-O:

20



25

I-O

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

35

R<sup>1</sup> es Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;

R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

40

R<sup>6</sup> es F o Cl; y

R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>.

45

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-O y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>1</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

50

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-O y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>3</sup> es F. En otra realización, R<sup>3</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>3</sup> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-O y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>6</sup> es F. En otra realización, R<sup>6</sup> es Cl.

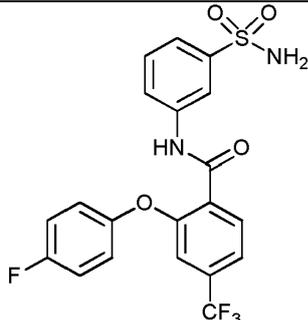
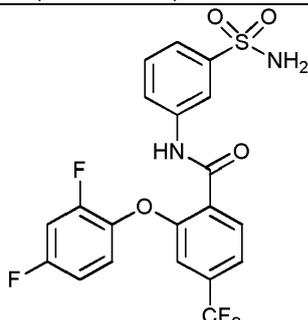
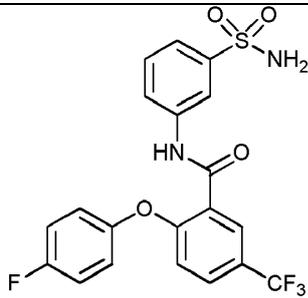
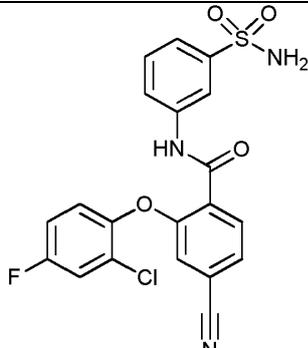
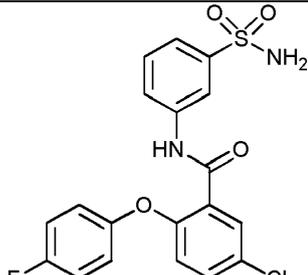
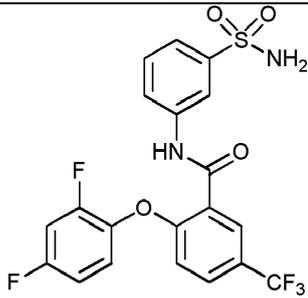
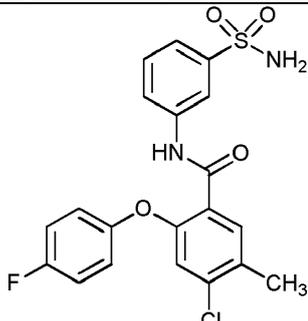
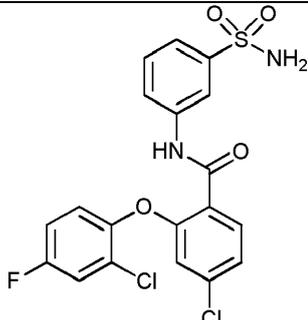
55

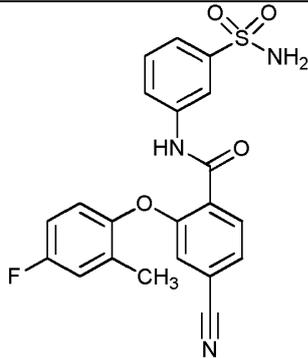
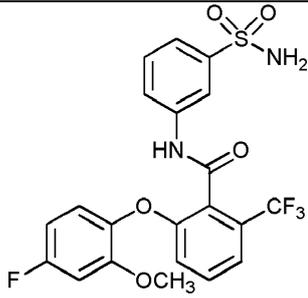
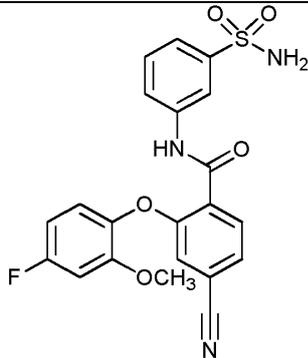
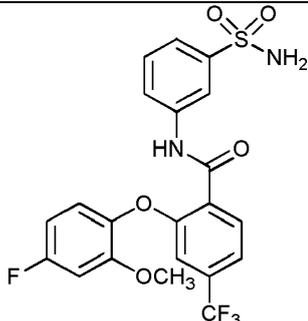
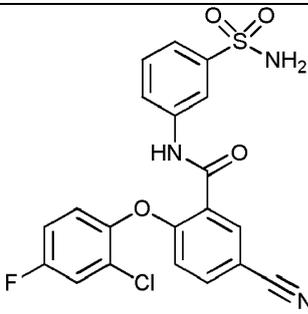
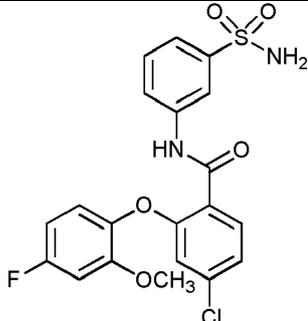
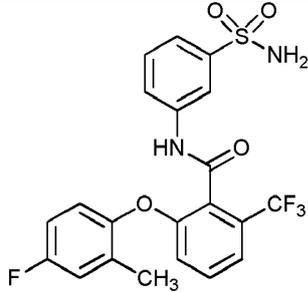
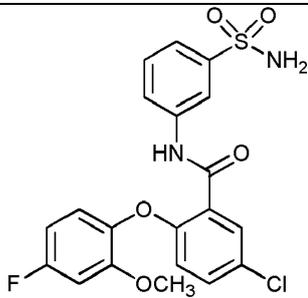
En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-O y las definiciones adjuntas, en las que R<sup>7</sup> es F. En otra realización, R<sup>7</sup> es Cl. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sup>7</sup> es OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>7</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

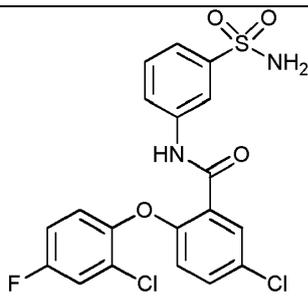
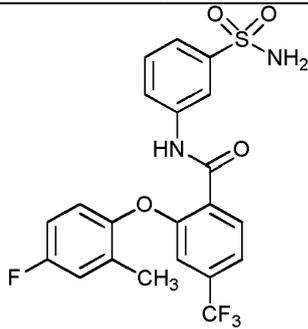
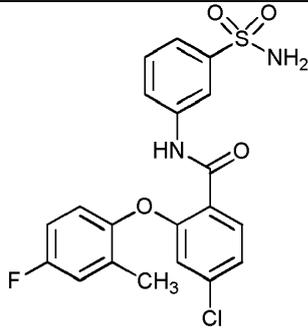
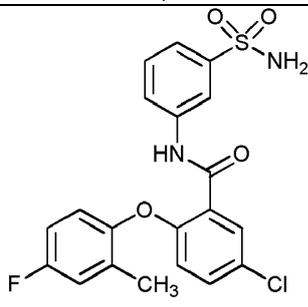
60

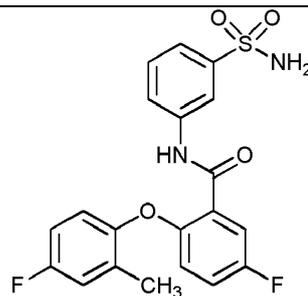
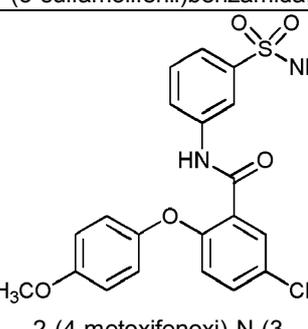
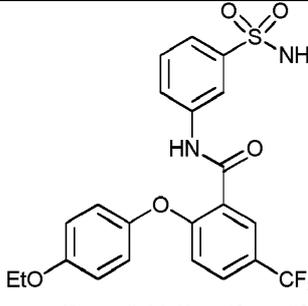
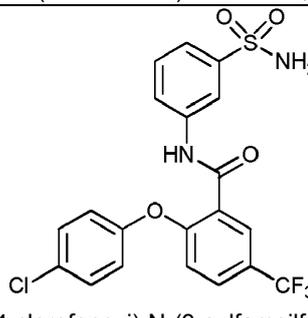
En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I, en la que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de la Tabla 1. Los nombres de compuestos de la Tabla 1 se generaron usando ChemBioDrawUltra versión 12. 0 de Cambridge Soft Oficina/Chem 2010.

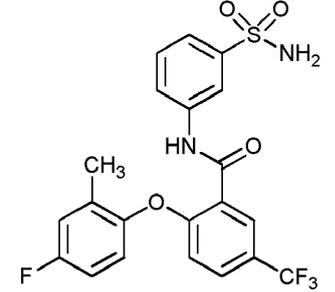
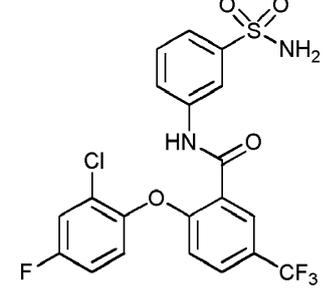
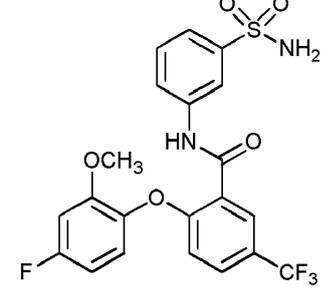
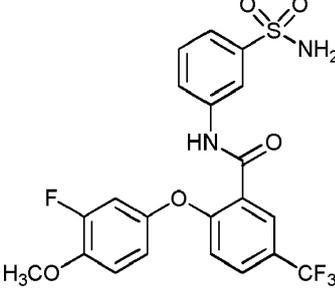
**Tabla 1. Números de Compuestos, Estructuras y Nombres químicos**

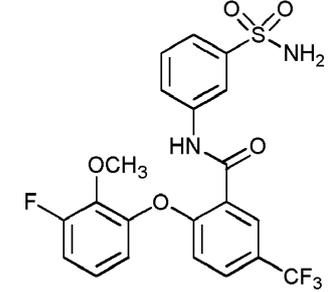
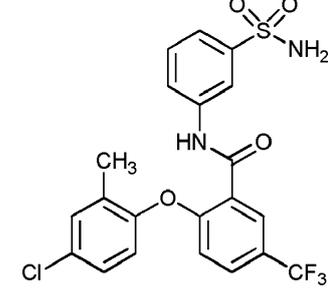
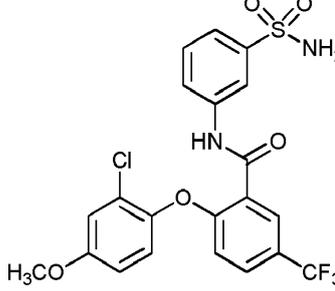
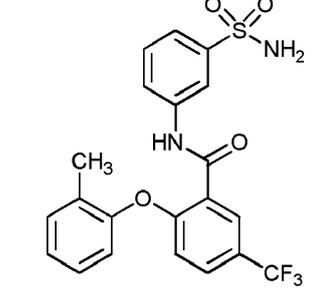
1	 <p>2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
2	 <p>2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
3	 <p>2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
4	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
5	 <p>5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
6	 <p>2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
7	 <p>4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-5-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
8	 <p>4-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

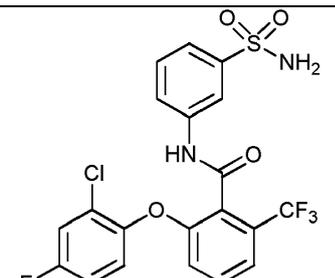
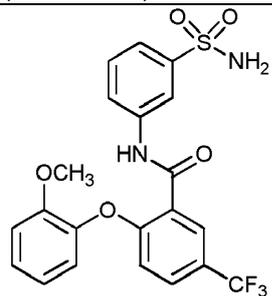
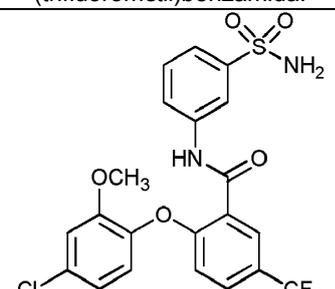
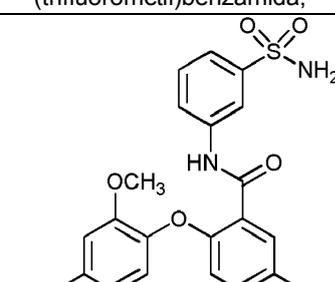
9	 <p>4-ciano-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida</p>	13	 <p>2-(4-fluoro-6-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
10	 <p>4-ciano-2-(4-fluoro-2-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida</p>	14	 <p>2-(4-fluoro-4-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
11	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-5-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>	15	 <p>4-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
12	 <p>2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>	16	 <p>5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

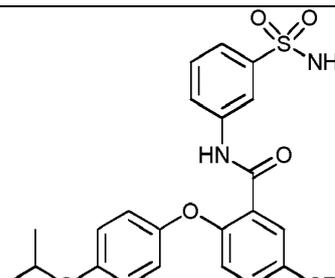
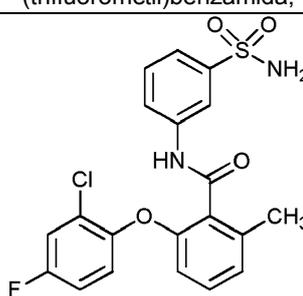
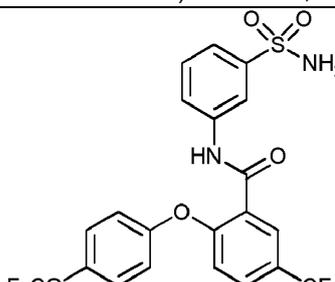
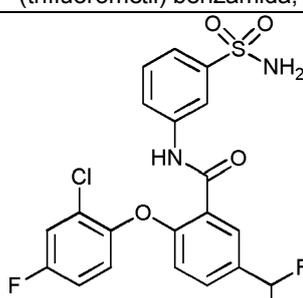
<p>17</p>	 <p>5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>18</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>19</p>	 <p>4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>20</p>	 <p>5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>

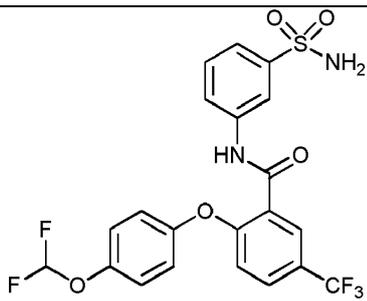
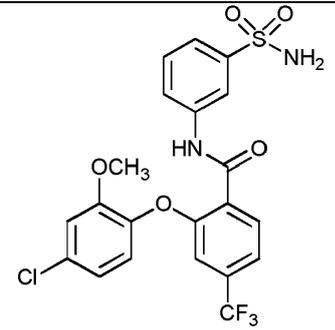
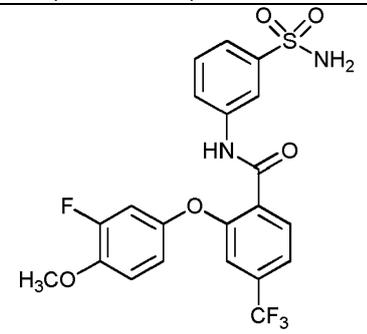
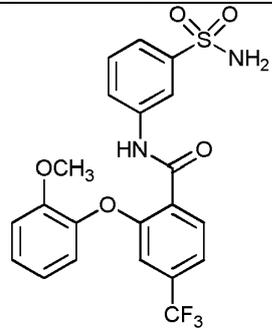
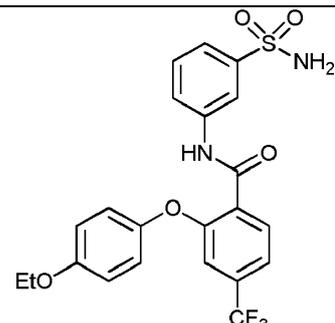
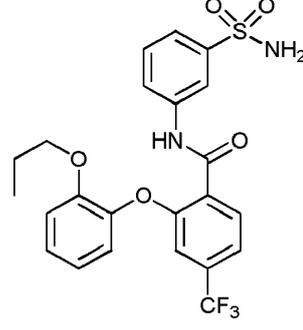
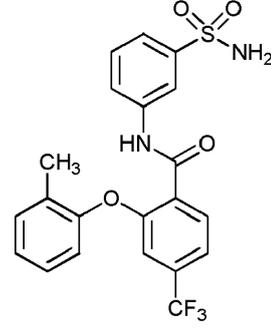
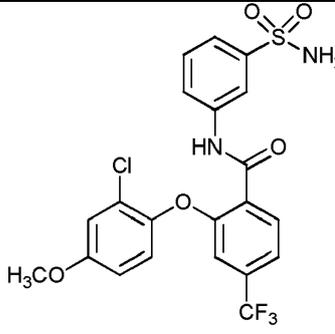
<p>21</p>	 <p>5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>22</p>	 <p>2-(4-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoifenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>23</p>	 <p>2-(4-etoxifenossi)-N-(3-sulfamoifenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>24</p>	 <p>2-(4-clorofenossi)-N-(3-sulfamoifenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>

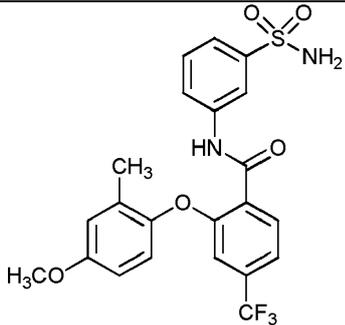
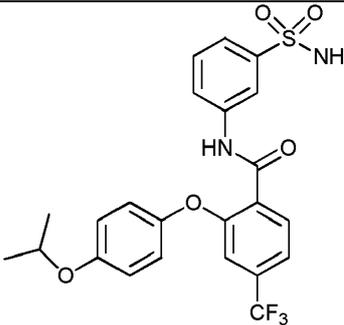
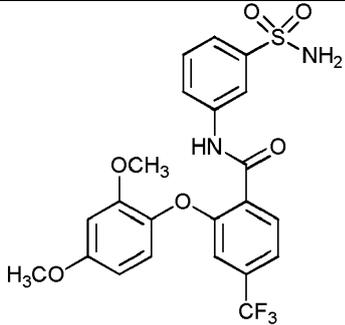
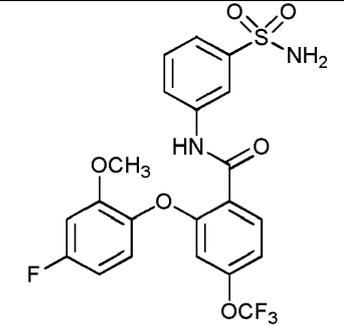
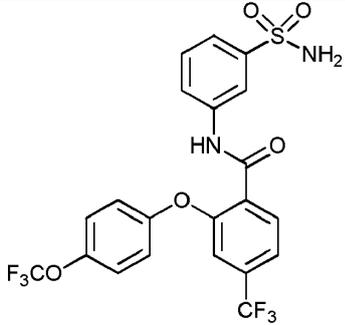
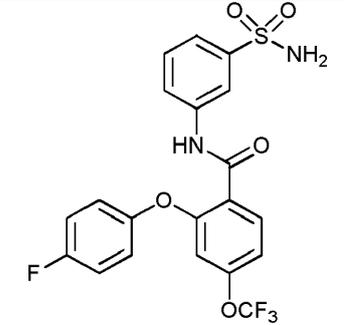
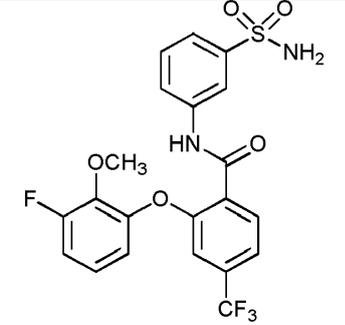
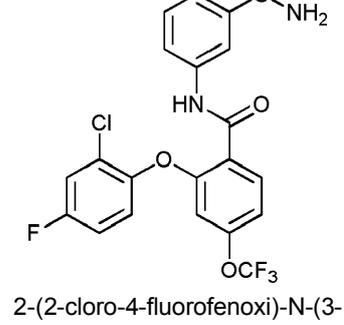
<p>25</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>26</p>	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>27</p>	 <p>2-(4-fluoro-5-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>28</p>	 <p>2-(3-fluoro-4-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>

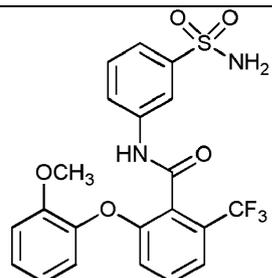
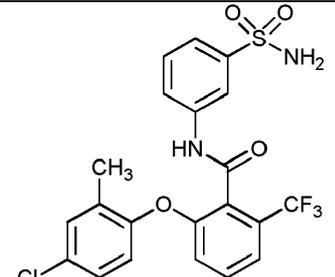
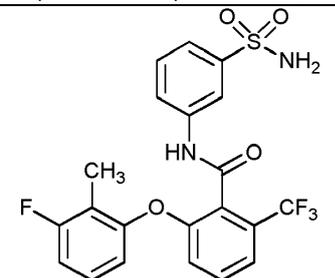
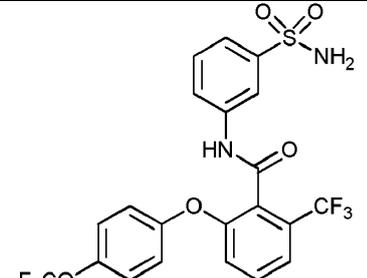
<p>29</p>	 <p>2-(3-fluoro-2-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>30</p>	 <p>2-(4-cloro-2-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>31</p>	 <p>2-(2-cloro-4-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>32</p>	 <p>N-(3-sulfamoilfenil)-2-(o-toliloksi)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>

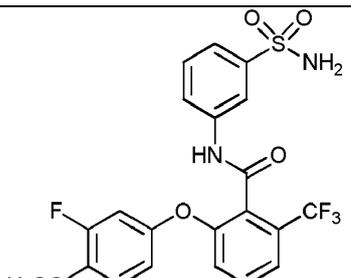
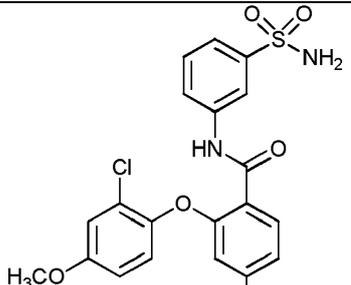
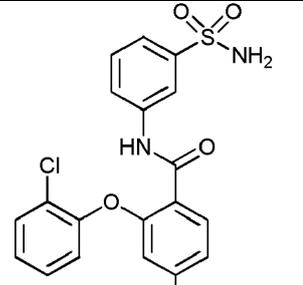
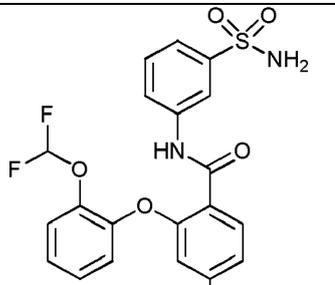
<p>33</p>	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>34</p>	 <p>2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>35</p>	 <p>2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>36</p>	 <p>2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>

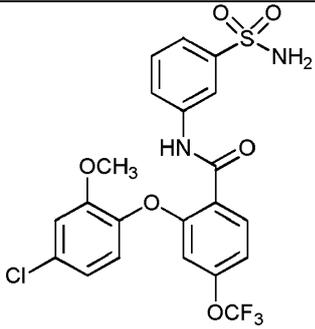
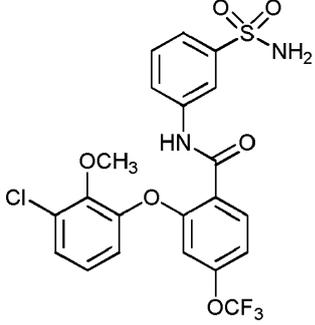
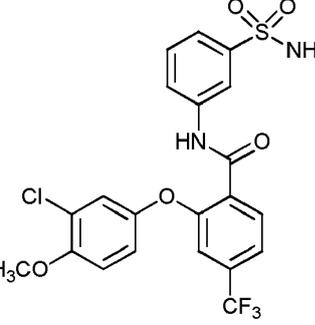
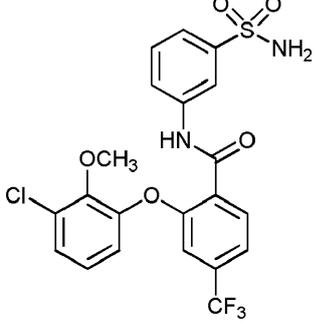
<p>37</p>	 <p>2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>38</p>	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-6-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>39</p>	 <p>N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>40</p>	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

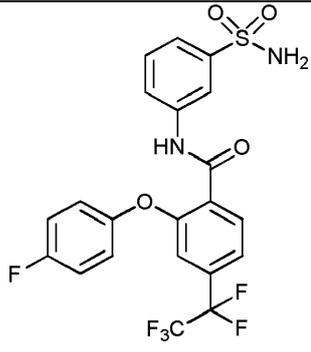
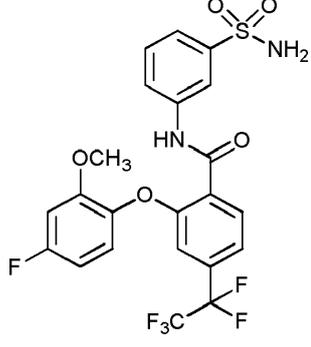
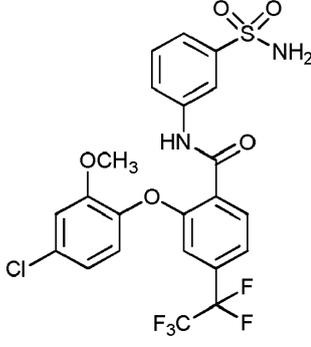
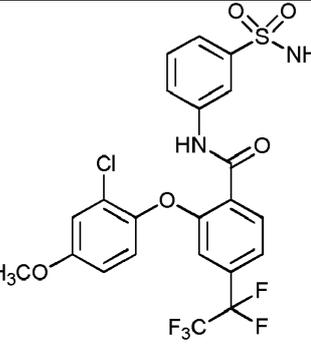
<p>41</p>	 <p>2-(4-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-5-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>42</p>	 <p>2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>43</p>	 <p>2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>44</p>	 <p>2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>45</p>	 <p>2-(4-etoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>46</p>	 <p>2-(2-propoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>47</p>	 <p>N-(3-sulfamoifenil)-2-(o-toliloxi)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>48</p>	 <p>2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>

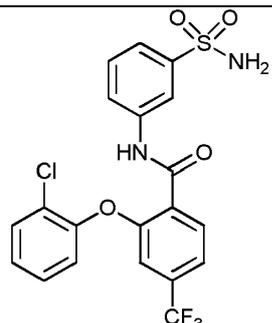
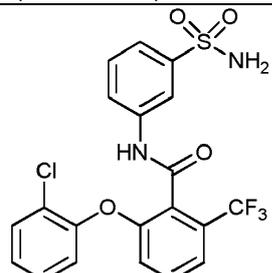
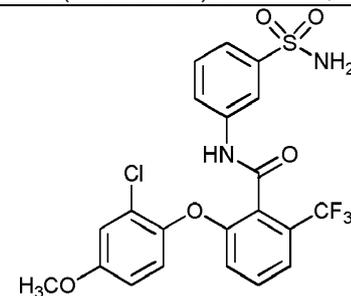
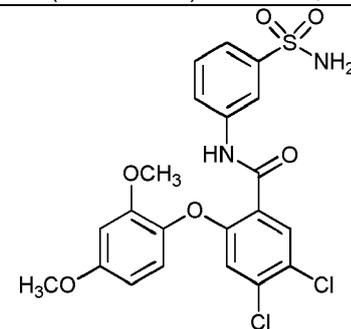
49	 <p>2-(4-metoxi-2-metilfenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>	53	 <p>2-(4-isopropoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
50	 <p>2-(2,4-dimetoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>	54	 <p>2-(4-fluoro-4-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida</p>
51	 <p>N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoksi)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>	55	 <p>2-(4-fluorofenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;</p>
52	 <p>2-(3-fluoro-2-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>	56	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;</p>

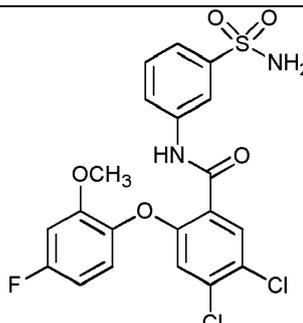
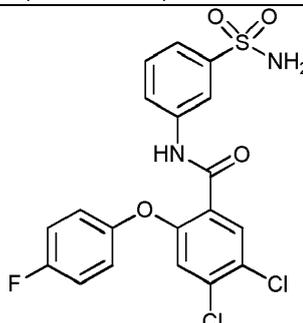
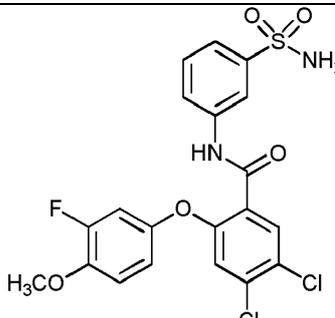
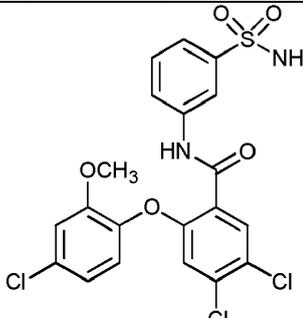
57	 <p>2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida:</p>
58	 <p>2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
59	 <p>2-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
60	 <p>N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>

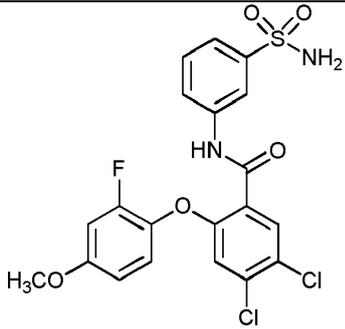
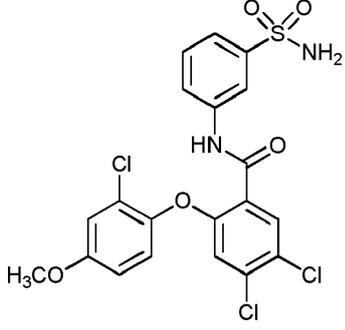
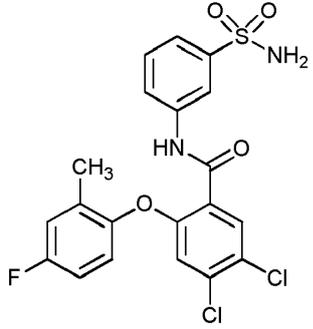
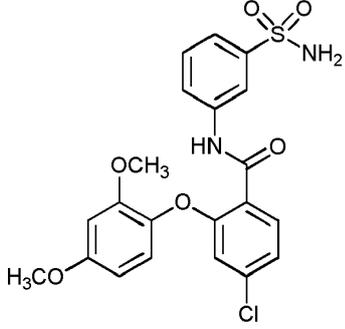
61	 <p>2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
62	 <p>2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;</p>
63	 <p>2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;</p>
64	 <p>2-(2-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;</p>

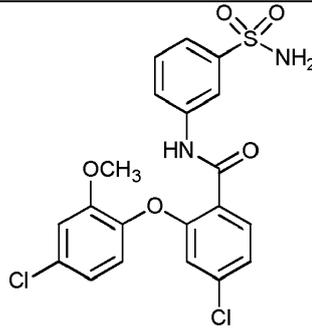
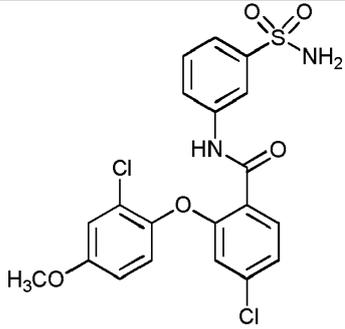
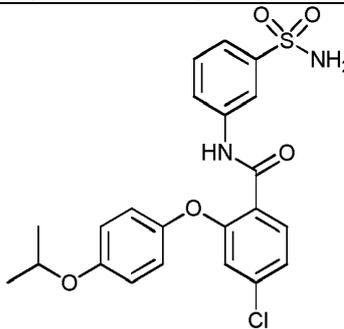
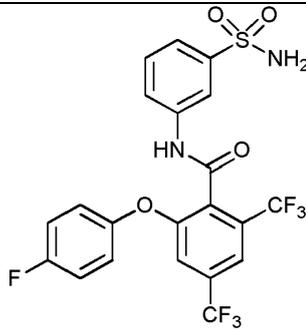
<p>65</p>	 <p>2-(4-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida;</p>
<p>66</p>	 <p>2-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida;</p>
<p>67</p>	 <p>2-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>68</p>	 <p>2-(3-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>

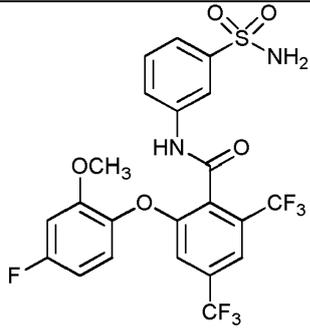
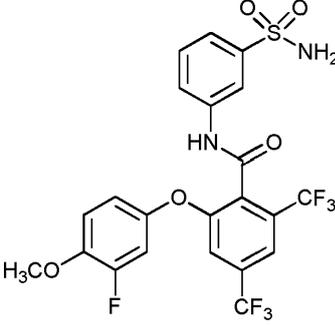
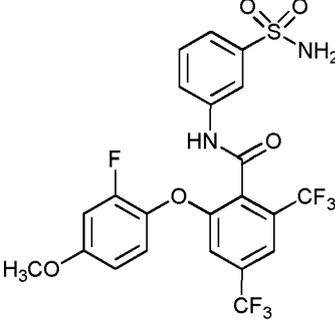
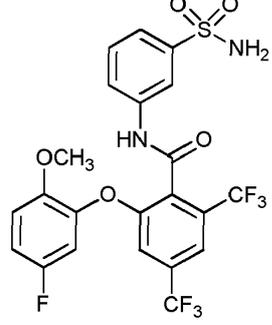
<p>69</p>	 <p>2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>70</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>71</p>	 <p>2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>72</p>	 <p>2-cloro-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>

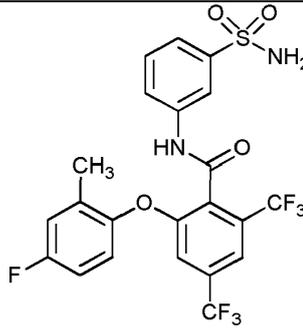
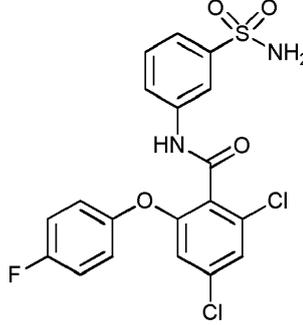
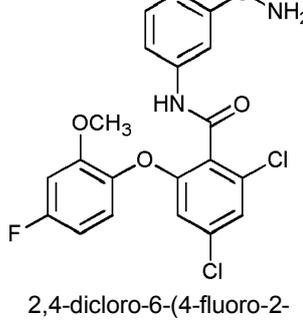
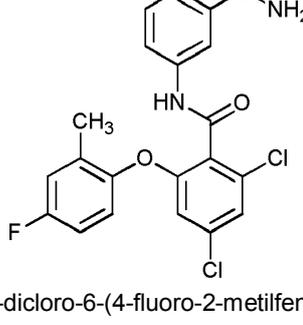
73	 <p>2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
74	 <p>2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
75	 <p>2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;</p>
76	 <p>4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

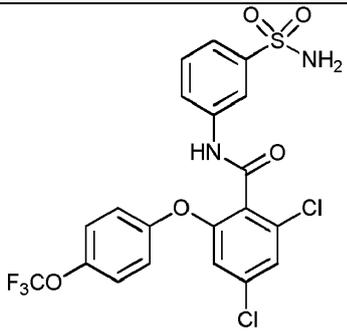
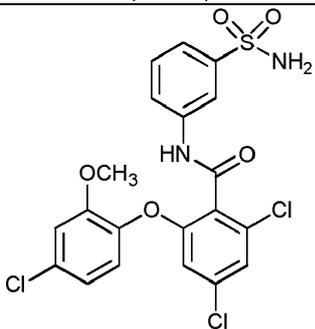
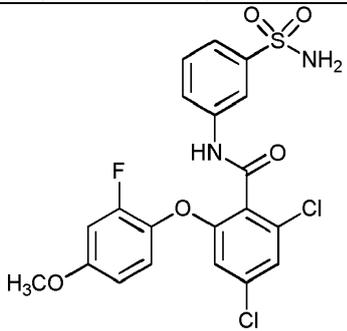
77	 <p>4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
78	 <p>4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
79	 <p>4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
80	 <p>4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

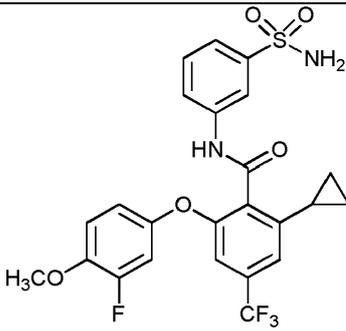
<p>81</p>	 <p>4,5-dicloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>82</p>	 <p>4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>83</p>	 <p>4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>84</p>	 <p>4-cloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>

<p>85</p>	 <p>4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>86</p>	 <p>4-cloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>87</p>	 <p>4-cloro-2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>88</p>	 <p>2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>

<p>89</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>90</p>	 <p>2-(4-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>91</p>	 <p>2-(4-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>92</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>

<p>93</p>	 <p>2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;</p>
<p>94</p>	 <p>2,4-dicloro-6-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>95</p>	 <p>2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>
<p>96</p>	 <p>2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoifenil)benzamida;</p>

<p>97</p>	 <p>2,4-dicloro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(4-trifluorometoxi)fenoxi)benzamida;</p>
<p>98</p>	 <p>2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;</p>
<p>99</p>	 <p>2,4-dicloro-6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida; y</p>

<p>100</p>	 <p>2-ciclopropil-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida</p>
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En una realización, el compuesto es 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(2-clorofluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, el compuesto es 2-(2-clorofluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(2-clorofluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-(perfluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En otra realización, el compuesto es 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, el compuesto es 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

En otra realización, el compuesto es 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, el compuesto es 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-(perfluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

En otra realización, el compuesto es 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida.

#### Sales, composiciones, usos, formulación, administración y agentes adicionales

##### *Sales y composiciones farmacéuticamente aceptables*

Como se trata en el presente documento, la invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje, y por lo tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones, incluyendo, pero sin limitaciones, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca. De acuerdo con esto, en otro aspecto de la invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento y comprenden, opcionalmente, un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado de los mismos que, tras su administración a un sujeto que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibidor o residuo del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito activo inhibidor o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de un canal de sodio dependiente de voltaje.

En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 – 19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de  $N^+(alquilo\ C_{1-4})_4$ . La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y

de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

5 Como se ha descrito en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 10 Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición 15 farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como 20 manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros 30 lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

35 En otro aspecto, invención presenta una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de los compuestos 40 de fórmula I y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

#### *Usos de compuestos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables*

45 En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

50 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

55 En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

60 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor por enfermedad intestinal inflamatoria, dolor por enfermedad de Crohn o dolor por cistitis intersticial.

5 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático en el que el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino.

10 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor por artrosis, dolor por lumbalgia, dolor por frío, dolor ardiente o dolor dental.

15 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático en el que dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia.

20 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide o vulvodinia.

25 En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica.

30 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor por enfermedad intestinal inflamatoria, dolor por enfermedad de Crohn o dolor por cistitis intersticial, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

35 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático en el que el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino, en el que dicho método  
45 comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

50 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor por artrosis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor ardiente o dolor dental, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

55 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide o vulvodinia, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

60 En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

En aún otro aspecto, la invención presenta un método en el que el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados concurrentemente con, antes de, o después del tratamiento con una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

5

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

10

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

15

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, dolor por ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, derrame cerebral, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar un efecto cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

20

25

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; artrosis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor de páncreas; dolor por EII; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea de tensión, cefalea en racimos; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; síndrome de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas distales y proximales ectópicas, radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posterior a la mastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor posterior al derrame cerebral; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor del miembro fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor articular; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión; dolor con el ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardíaco, dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor del parto; dolor por cesárea; dolor inflamatorio, por quemadura y por traumatismo; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; drepanocitosis; pancreatitis aguda, dolor episódico, dolor orofacial, incluyendo el dolor por sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor por lepra; dolor de la enfermedad de Behçet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor por enfermedad de Fabry; enfermedad urogenital y vesical, incluyendo, incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de la vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), de tipo I y de tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, acúfenos, o dolor inducido por angina, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

30

35

40

45

50

En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático en el que el dolor neuropático que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino.

55

60

*Fabricación de medicamentos*

5 En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de un canal de sodio dependiente de voltaje. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

15 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor por enfermedad inflamatoria intestinal, dolor por enfermedad de Crohn o dolor por cistitis intersticial.

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto del dolor neuropático en el que el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; 25 síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor por artrosis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor ardiente o dolor dental.

35 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto del dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide o vulvodinia .

40 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia.

45 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica.

50 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, 55 esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, dolor por ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, derrame cerebral, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal. 60

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide;

5 artrosis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor de páncreas; dolor por EII; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea de tensión, incluyendo cefalea en racimos; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; síndrome de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas distales y proximales ectópicas, radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posterior a la mastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor posterior al derrame cerebral; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor del miembro fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor articular; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión; dolor con el ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardíaco, dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor del parto; dolor por cesárea; dolor inflamatorio, por quemadura y por traumatismo; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; drepanocitosis; pancreatitis aguda, dolor episódico, dolor orofacial, incluyendo el dolor por sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor por lepra; dolor de la enfermedad de Behçet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor por enfermedad de Fabry; enfermedad urogenital y vesical, incluyendo, incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de la vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), de tipo I y de tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, acúfenos, o dolor inducido por angina.

25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor neuropático. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona de entre neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino.

#### 35 *Administración de sales y composiciones farmacéuticamente aceptables*

En ciertas realizaciones de la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéuticamente aceptable es dicha cantidad eficaz para el tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardiaca.

45 Los compuestos y composiciones de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se pueden administrar usando una cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de enfermedades con dolor o sin dolor citadas en el presente documento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el sujeto que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto u organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "sujeto" o "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y, lo más preferentemente, un ser humano.

60 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la

invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

10 Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

15 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

20 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

25 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

30 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de  $Na_v1.0$ . y por lo tanto, sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de  $Na_v1.8$  está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de  $Na_v1.8$  está implicada en una enfermedad, afección o trastorno concreto, la enfermedad, afección o trastorno también se puede denominar "enfermedad, afección o trastorno mediada por  $Na_v1.8$ ". Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación o hiperactividad de  $Na_v1.8$  está implicada en el estado de la enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de  $Na_v1.8$  se puede analizar según los métodos descritos en general en los Ejemplos del presente documento o de acuerdo con métodos disponibles para un experto normal en la técnica.

#### 55 *Agentes terapéuticos adicionales*

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar junto con, antes de o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. En una realización, el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados junto con, antes de o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica de la fórmula I de la presente invención. La combinación concreta de terapias (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea

conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como “adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando”. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a los mismos: analgésicos no opioides (indoles, tales como etodolaco, indometacina, sulindac, tolmetina; naftilcanonas, tales como nabumetona; oxicams, tales como piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como acetaminógeno; ácidos propiónicos, tales como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina; salicilatos tales como aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflusal; fenamatos, tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles tales como fenilbutazona); o agonistas opioides (narcóticos) (tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, y pentazocina). Además, los enfoques de analgésicos no farmacológicos se pueden utilizar junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también se pueden usar abordajes anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neuronal), neuroquirúrgica (neurolysis de vías del SNC), neuroestimulador (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de columna dorsal), fisioterapia (fisioterapia, dispositivos ortóticos, diatermia) o psicológico (métodos cognitivos-hipnosis, enfoques de biofeedback o métodos de comportamiento). Agentes o abordajes terapéuticos apropiados adicionales se describen generalmente en The Merck Manual, Decimonovena edición, Ed. Robert S. Porter y Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., 2011, y el sitio web de la Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), la totalidad de cuyos contenidos se incorpora en el presente documento por referencia.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de  $Na_v$  1.7. Los canales iónicos  $Na_v$  1.7 y  $Na_v$  1.8 están altamente expresados en las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal, donde se originan las señales del dolor, pero el comportamiento funcional distinto de los dos canales los lleva a cumplir funciones distintas y complementarias en la excitabilidad neuronal.  $Na_v$ 1.7 controla la sensibilidad general de las neuronas nociceptivas e inicia la señal dolorosa en un nociceptor.  $Na_v$ 1.8 amplifica y mantiene la señal de dolor una vez que se ha iniciado. Debido a estas funciones distintas, la inhibición de ambos canales debe aumentar la eficacia de alivio del dolor. Ratones defectivos genéticos preclínicos apoyan esta idea, ya que los dobles defectivos en los canales  $Na_v$ 1.7 y  $Na_v$ 1.8 en las neuronas sensoriales DRG disminuyen, sorprendentemente, los comportamientos nociceptivos en mayor grado que el defectivo en cualquiera de los canales por separado.

En otra realización, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan entre los siguientes:

(1) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefteno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

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

(3) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

(4) una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorzepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

(5) un antagonista de histamina ( $H_1$ ) con acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

(6) un sedante como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;

(7) un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;

- (8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-idroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR<sup>2</sup>B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1 hidroxietil-3,4-dihidro-2 (1 H) – quinolinona;
- (9) 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;
- (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamida (Vimpat®) o valproato;
- (12) un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- (17) un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo resinferatoxina o civamida) o antagonista (por ejemplo capsazepina, GRC-15300);
- (18) un beta-adrenérgicos como propranolol;
- (19) un anestésico local tal como mexiletina;
- (20) un corticosteroide, tal como dexametasona;
- (21) un agonista o antagonista de los receptores 5-HT, especialmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- (22) un antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, tal como R (+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1 amina (RJR-2403), (R) - 5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- (24) Tramadol, Tramadol ER (Ultram ER®), Tapentadol ER (Nucynta®);
- (25) un inhibidor de PDE5, tales como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidilnilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil 3-azetidilnilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]-pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-

ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1-pirazolo [4,3-d] pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil pirrolidin-2-il) etil]-4-ropoxibencenisulfonamida;

(26) un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 a,3a,5a)(3-amino-metil-biciclo[3.2.]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.]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexylmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)- (1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3- amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil -heptanoico y (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;

(27) un cannabinoide, tal como KHK-6188;

(28) antagonista metabotrópico del receptor subtipo 1 del glutamato (mGluR<sup>1</sup>);

(29) un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, el metabolito la sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (el metabolito desmetilfluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona , cericlamina y trazodona;

(30) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular, (S, S) –reboxetina;

(31) un inhibidor doble de la recaptación de serotonina - noradrenalina, tal como la venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, eñ metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipran e imipramina;

(32) un inhibidor inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1 R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;

(33) un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;

(34) un antagonista de sibtipo 4 de la prostaglandina E<sub>2</sub> (EP<sub>4</sub>), tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1 H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico;

(35) un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub>, tales como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870;

(36) un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6 - [(3-fluoro-5- [4-metoxi-3,4,5,6- tetrahidro-2H-piran-4-il]) fenoxi-metil] - 1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4, 4-benzoquinona (CV-6504);

(37) un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína, crema de lidocaína más tetracaína (ZRS-201) o acetato de eslicarbazepina;

(38) un bloqueante de Na<sub>v</sub>1.8, tal como XEN-402 y los descritos en los documentos WO2011/140425; WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613; WO2013067248 o PCT/US2013/21535, la totalidad de cuyos contenidos de cada solicitud se incorpora en el presente documento por referencia.

(39) un bloqueante de Na<sub>v</sub>1.8, tales como los descritos en los documentos WO2008/135826 y WO2006/01105, la totalidad de cuyos contenidos de cada solicitud se incorpora en el presente documento por referencia.

(40) un bloqueante combinado de Na<sub>v</sub>1.7 y Na<sub>v</sub>1.8, tal como DSP-2230 o BL-1021;

(41) un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como ondansetrón;

(42) un agonista del receptor de TPRV 1, tal como capsaicina (NeurogesX®, Qutenza®); y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(43) un antagonista del receptor nicotínico, tal como vareniclina;

(44) un antagonista del canal de calcio de tipo N, como Z-160;

(45) un antagonista del factor de crecimiento nervioso, tal como tanezumab;

(46) un estimulante de endopeptidasa, tal como senrebotasa;

(47) un antagonista de angiotensina II, tal como EMA-401;

En una realización, los agentes terapéuticos adicionales adecuados se seleccionan de V-116517, pregabalina, de liberación controlada La pregabalina, ezogabina (Potiga®). Crema tópica de ketamina/amitriptilina (Amiket®), AVP-923, Perampnel (E-2007), ralfinamida, bupivacaína transdérmica (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (carisbamato), BMS-954561 o ARC-4558.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como el único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en el presente documento variará desde aproximadamente el 10% al 100% de la cantidad que normalmente está presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. De acuerdo con esto, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetilidisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de Na<sub>v</sub>1.8 en una muestra biológica o un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de Na<sub>v</sub>1.8 en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de dichos fines incluyen, entre otros, el estudio de los canales de sodio en fenómenos biológicos y patológicos, y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de sodio.

#### ESQUEMAS Y EJEMPLOS

Las siguientes definiciones describen términos y abreviaturas usados en el presente documento:

Ac	acetilo
Bu	butilo
Et	etilo

Ph	fenilo
Me	metilo
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
MeCN	acetonitrilo
ACN	acetonitrilo
EtOH	etanol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
MeOH	Metanol
<i>i</i> -PrOH	alcohol isopropílico
MTBE	Éter metil- <i>terc</i> -butílico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HOAc	ácido acético
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético.
Et <sub>3</sub> N o NEt <sub>3</sub>	triethylamina
DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Tiosulfato sódico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
MgSO <sub>4</sub>	sulfato magnésico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro amónico
SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de tionilo
KMnO <sub>4</sub>	Permanganato potásico
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HCl	ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> O	agua
Pd/C	paladio sobre carbono

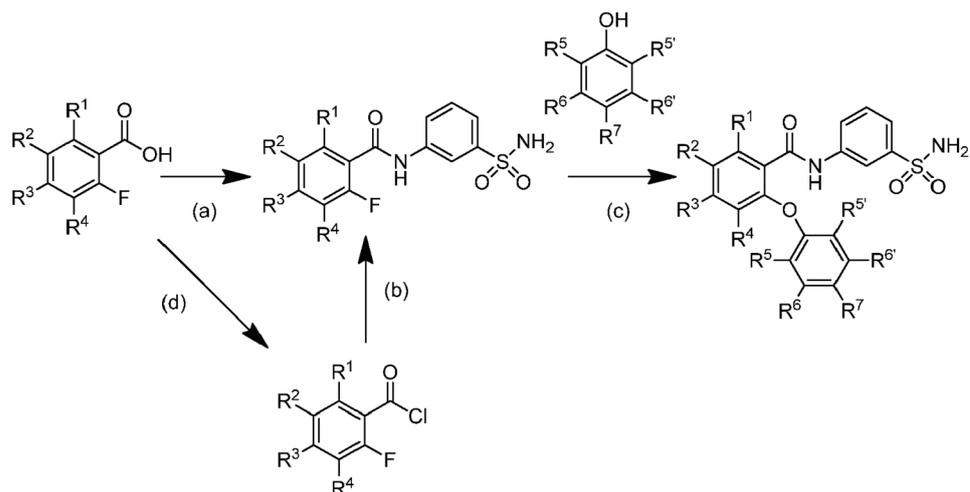
NaOAc	Acetato sódico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
N <sub>2</sub>	Gas nitrógeno
H <sub>2</sub>	Gas hidrógeno
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio (II)
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
NBS	N-bromosuccinimida
Pd[(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> ]	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
CL/EM	cromatografía de líquidos/espectroscopia de masas
GCMS	cromatografía de gases/espectroscopia de masas
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
GC	Cromatografía de gases
LC	Cromatografía de líquidos
IC	Cromatografía iónica
Hr o h	horas
mín	minutos
atm	atmósferas
ta o TA	temperatura ambiente
TLC	cromatografía en capa fina
SM	material de partida
Equiv. o Eq.	Equivalentes
Ac.	acuoso
N	normal
L	litros
ml	mililitros
μl	Microlitros
M	molar
μM	micromolar
nM	nanomolar
N	normal
mol	moles
mmol	milimoles
g	gramos
mg	miligramos
μg	Microgramos
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protones
MHz	Megahertzios
Hz	Hertzios
CDCl <sub>3</sub> :	deuterio-cloroformo
DMSO-d <sub>6</sub>	Deuterio dimetilsulfóxido
MeOD	deuterio metanol
CD <sub>3</sub> OD	deuterio metanol
K <sub>i</sub>	Constante de disociación

Cl<sub>50</sub>

concentración inhibitoria semimáxima

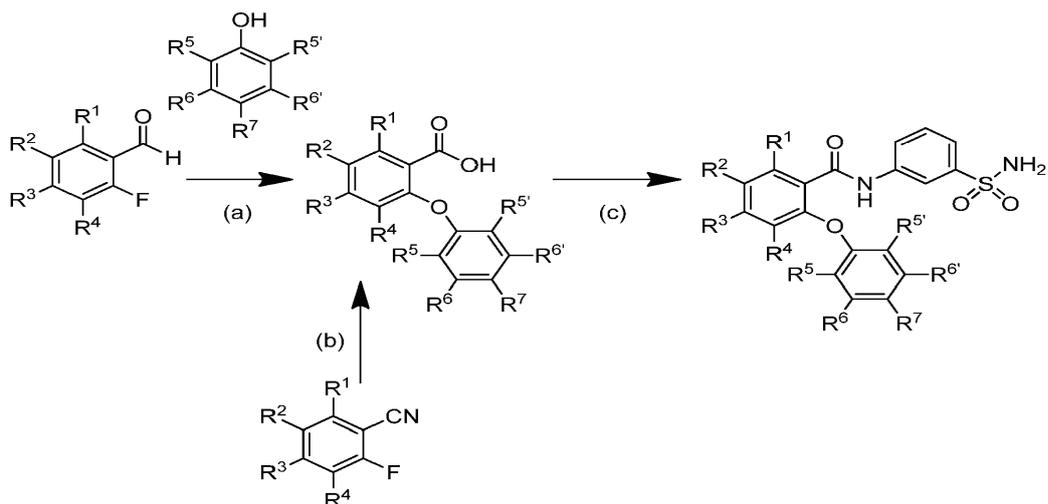
Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando los siguientes métodos. A continuación, en los Esquemas 1-3, se ilustran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención.

### Esquema 1: Preparación general de compuestos de fórmula I



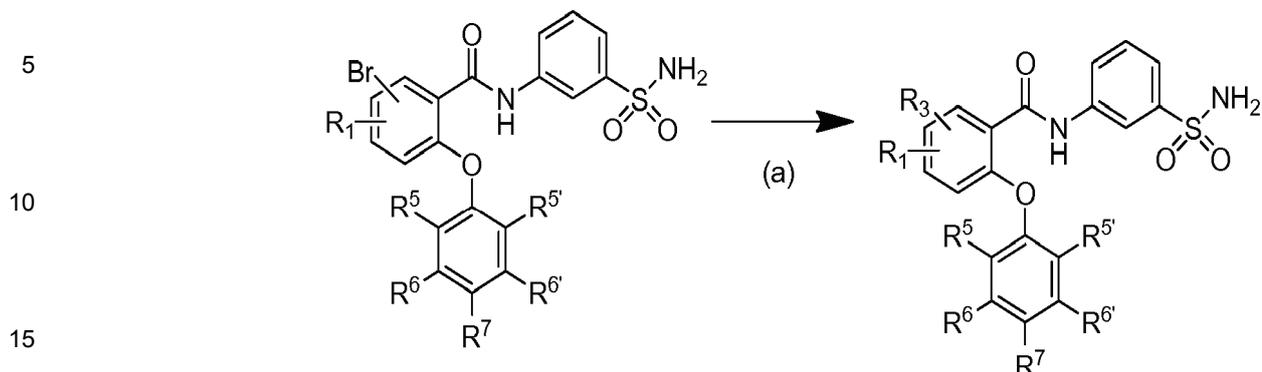
(a) 3-aminofenilsulfonamida, agente de acoplamiento (es decir, HATU, EDCl, HOBT), base (es decir, N-metilmorfolina), disolvente (es decir, DMF, diclorometano); (b) 3-aminofenilsulfonamida, base (es decir, piridina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), disolvente (es decir, diclorometano, DMF); (c) base (es decir, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>), disolvente (DMF, NMP, dioxano), AT; (d) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF en un disolvente (es decir, diclorometano).

### Esquema 2: Preparación general de los compuestos de fórmula I



(a) i) base (es decir, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>), disolvente (DMF, NMP, dioxano), DT; ii) condiciones de oxidación (es decir, KmnO<sub>4</sub> o dihidrogenofosfato de sodio, 2-metil-2-buteno y clorito de sodio) en un disolvente (agua, tBuOH y acetonitrilo); (b) i) base (es decir, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>), disolvente (DMF, NMP, dioxano), DT; ii) condiciones de hidrólisis (es decir, HBr acuoso); (c) 3-aminofenilsulfonamida, agente de acoplamiento (es decir, HATI, EDCl, HOBT), base (es decir, N-metilmorfolina), disolvente (es decir, DMF, diclorometano).

## Esquema 3 Preparación general de compuestos de fórmula I



20 (a)  $R_3\text{-B(OH)}_2$  (es decir,  $\text{MeB(OH)}_2$ ), catalizador de Pd (es decir,  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ ), disolvente (es decir, dimetoxietano), base (es decir,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ).

25 El esquema 3 anterior puede usarse para insertar diversos grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  empezando con el bromuro de arilo. El esquema anterior muestra la presencia de, por ejemplo, un grupo  $R^1$  y un bromuro de arilo que se hace reaccionar con un ácido borónico adecuado en condiciones de tipo Suzuki para reemplazar el grupo bromuro con un resto  $R^3$ . Un experto en la materia reconocería que se podrían insertar diversos grupos  $R^1$  a  $R^4$  a partir del bromuro de arilo inicial a través de este procedimiento.

## EJEMPLOS

30

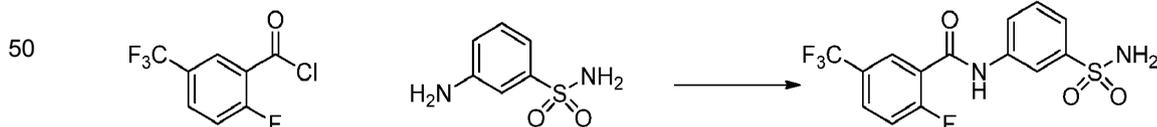
**Métodos generales.** Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) se obtuvieron como soluciones en un disolvente deuterado apropiado tal como dimetilsulfóxido- $d_6$  (DMSO). Los espectros de masas (MS) se obtuvieron utilizando un sistema Applied Biosystems API EX LC/MS. La pureza de los compuestos y los tiempos de retención se determinaron mediante HPLC de fase inversa usando una columna Kinetix C18 ( $50 \times 2,1$  mm, partícula de  $1,7 \mu\text{m}$ ) de Phenomenex (pn: 00B-4475-AN), y un gradiente doble que va del 1 al 99 % de la fase móvil B durante 3 minutos. Fase móvil A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05 %  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ). Fase móvil B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,05 %  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ). Caudal = 2 ml/min, volumen de inyección = 3  $\mu\text{l}$  y temperatura de la columna = 50  $^\circ\text{C}$ . La cromatografía en gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 con un tamaño de partícula de malla 230-400. Piridina, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, metanol, 1,4-dioxano y otros disolventes comúnmente utilizados procedieron, por ejemplo, de Baker o Aldrich y, en algunos casos, los reactivos fueron botellas Aldrich Sure-Seal mantenidas en nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se indique lo contrario.

40

## EJEMPLO 1

45

Preparación de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida



55 A una solución de 3-aminobencenosulfonamida (18,77 g, 109,0 mmol) y piridina (88,16 ml, 1,090 mol) en diclorometano (247,0 ml) a 0  $^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoro-5(trifluorometil)benzoilo (24,7 g, 109,0 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano y se filtró. El sólido blanco se lavó con éter dietílico y se recogió por filtración al vacío para dar 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (23,83 g, 60 %) como un sólido blanco. ESI-EM  $m/z$  calc. 362,03, hallado; 363,3 ( $M+1$ ) $^+$ ; Tiempo de retención: 1,37 minutos (ciclo de 3 min). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 a 8,07 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,64 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,42 (s, 2H) ppm.

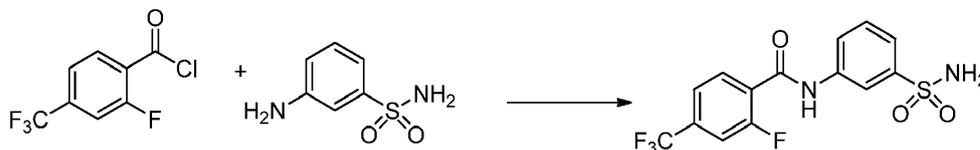
60

## EJEMPLO 2

## Preparación de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida

5

10



15

20

A una solución de 3-aminobencenosulfonamida (3,8 g, 22,07 mmol) y 2 fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (5 g, 22,07 mmol) en diclorometano (90 ml) se añadió piridina (10,7 ml, 132,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (50 ml) a la reacción y el producto precipitó. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 75 ml), y se secó al vacío para dar 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (4,43 g) como un sólido de color crema. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua y se separó la mezcla. Después de unos minutos, precipitó el sólido. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml), y se secó al vacío, para dar una segunda cosecha del producto deseado (2,7 g). Las dos cosechas se combinaron para producir 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (7,13 g, 88 %) como un sólido. ESI-EM  $m/z$  calc. 362,03, hallado; 363,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,63 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (s, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (s, 2H) ppm.

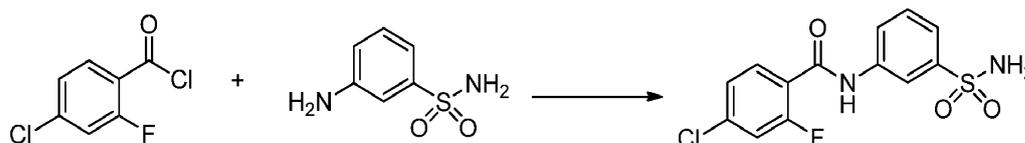
25

## EJEMPLO 3

## Preparación de 4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

30

35



40

A una solución de cloruro de 4-cloro-2-fluoro-benzoilo (1,1 g, 5,81 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (1 g, 5,81 mmol) en diclorometano (5 ml) Se añadió piridina (939,0 µl, 11,61 mmol) lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con diclorometano y agua para dar 4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (1,8 g, 92,2 %) como un sólido blanco. ESI-EM  $m/z$  calc. 328,01, hallado; 329,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,47 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H) ppm.

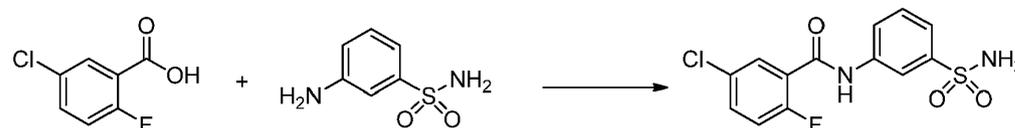
45

## EJEMPLO 4

## Preparación de 5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

50

55

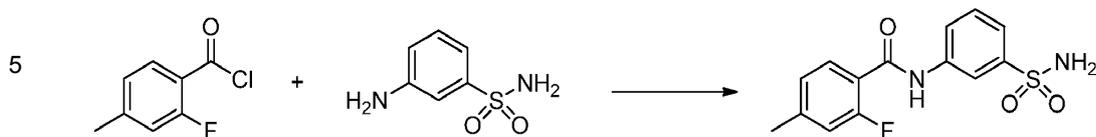


60

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoro-benzoico (349,1 mg, 2,0 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (413,3 mg, 2,4 mmol), HATU (608,4 mg, 1,6 mmol), y N-metilmorfolina (439,8 ml, 4,0 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, el pH se ajustó a 4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (0,36 g, 55 %) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS  $m/z$  calc. 328,01, hallado; 329,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,41 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 5

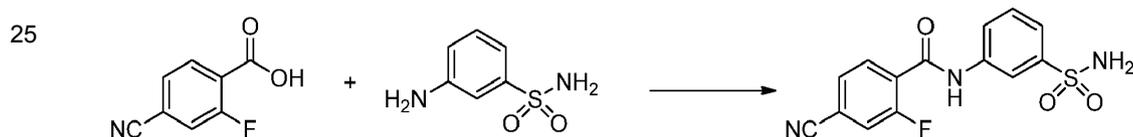
## Preparación de 2-fluoro-4-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida



10 A una mezcla cloruro de 2-fluoro-4-metil-benzoilo (2,24 g, 12,98 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (2,235 g, 12,98 mmol) en diclorometano (40,32 ml) se añadió gota a gota piridina (1,0  $\mu$ l, 12,98 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de añadir agua (150 ml). La mezcla se filtró y el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido se suspendió con éter dietílico (30 ml) y se filtró (dos veces). El sólido se colocó en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para dar 2-fluoro-4-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (1,81 g, 45 %) como un sólido de color blanquecino. ESI-EM  $m/z$  calc. 308,06, hallado; 309,5 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,42 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Delta 10,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7. 24 a 7. 11 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

## EJEMPLO 6

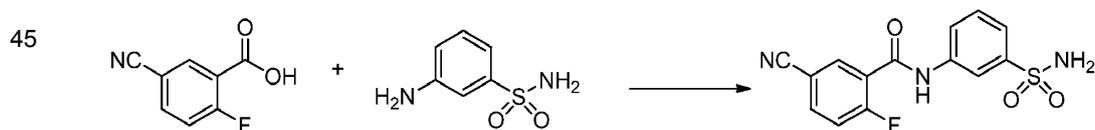
## Preparación de 4-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida



30 Una solución de ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico (495,4 mg, 3,0 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (516,6 mg, 3,0 mmol), EDCI (575,1 mg, 3,0 mmol), HOBT 405,4 mg, 3,0 mmol) y N-metilmorfolina ((659,7  $\mu$ l, 6,0 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (300 x). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1N (3x), agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron a través de un tapón corto de sílice y se evaporaron a sequedad para producir 4-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (860 mg, 90 %) como un sólido blanco que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional. ESI-EM  $m/z$  calc. 319,04, hallado; 320,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,04 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 7

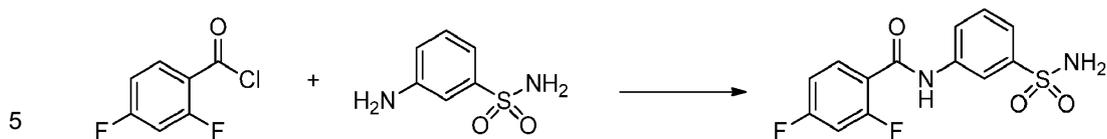
## Preparación de 5-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida



50 Una solución de ácido 5-ciano-2-fluoro-benzoico (165,1 mg, 2,0 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (206,6 mg, 1,20 mmol), HATU (342,2 mg, 0,90 mmol), y N-metilmorfolina (219,9  $\mu$ l, 2 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se acidificaron a pH ~ 4 con HCl 1N y se extrajeron con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 5-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (150 mg, 47 %) que se utilizó en las etapas siguientes sin purificación adicional. ESI-EM  $m/z$  calc. 319,04, hallado; 320,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0,97 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 8

## Preparación de 2,4-difluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

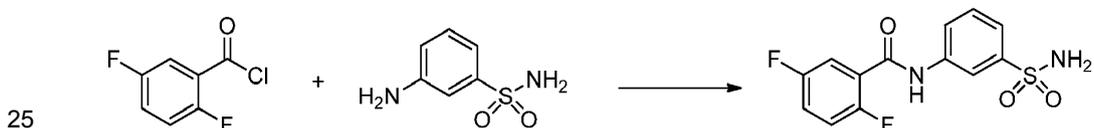


A una mezcla de cloruro de 2,4-difluorobenzilo (2,0 g, 11,33 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (1,95 g, 11,33 mmol) y diclorometano (36,0 ml) se añadió piridina (3,7 ml, 45,32 mmol) a 25 °C. La mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante 18 horas antes de lavar con HCl 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 2,4-difluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (2,0 g, 57 %). ESI-EM *m/z* calc. 312,04, hallado; 313,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,31 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,73 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,26 (td, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H) ppm.

## EJEMPLO 9

Preparación de 2,5-difluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

20

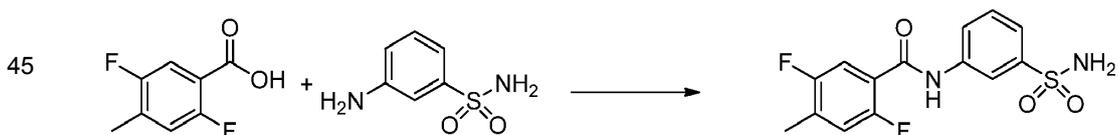


A una solución de 3-aminobencenosulfonamida (1,0 g, 5,81 mmol) y piridina (4,7 ml, 58,07 mol) en diclorometano (10,3 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de 2,5-difluorobenzilo (719,3 µl, 5,81 mmol). La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite transparente que cristalizó al reposar. El sólido se volvió a disolver en acetato de etilo y se lavó con HCl 1N (3x). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar 2,5-difluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (1,17 g, 64 %) como un sólido blanco. ESI-EM *m/z* calc. 312,04, hallado; 313,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,31 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Delta 10,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,50 - 7,39 (m, 4H) ppm.

## EJEMPLO 10

Preparación de 2,5-difluoro-4-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

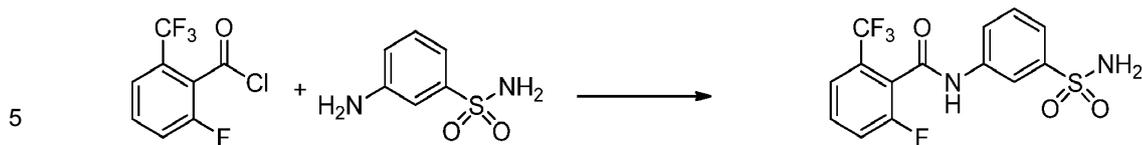
40



50 Una solución de 3-aminobencenosulfonamida (413,3 mg, 2,40 mmol), ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (344,3 mg, 2,0 mmol), HATU (684,4 mg, 1,80 mmol) y N-metilmorfolina (439,8 µl, 2 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad para dar 2,5-cloro-4-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (610 mg, 94 %) como un sólido que se utilizó en las etapas siguientes sin purificación adicional. ESI-EM *m/z* calc. 326,05, hallado; 327,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,25 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 11

60 Preparación de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida



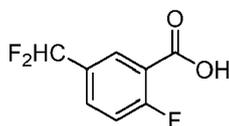
10 A una solución de 3-aminobencenosulfonamida (760,1 mg, 4,41 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometil) benzoílo (1 g, 4,41 mmol) y piridina (1,1 ml, 13,24 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las 2 capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y HCl 1 N. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron para producir 2-fluoro-N-(3-sulfamoifenil)-6-(trifluorometil)benzamida (600 mg, 37 %) como un sólido de color rosa claro. ESI-EM *m/z* calc. 362,03, hallado; 363,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,39 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) delta 9,18 (s, 1H), 8,31 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,43 (m, 6H), 5,75 (s, 2H) ppm.

15

## EJEMPLO 12

Preparación de ácido 5-(difluorometil)-2-fluorobenzoico

20



25

30 El ácido 2-fluoro-5-metil-benzoico (2 g, 12,98 mmol), NBS (6,0 g, 33,75 mmol) y peróxido de benzoílo (157,2 mg, 0,65 mmol) en CCl<sub>4</sub> (30 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con diclorometano. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en etanol (30 ml) y se calentó a 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrato de plata (2,20 g, 12,98 mmol) en 5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 45 minutos, se enfrió a 25 °C, después se vertió en HCl 1N. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con EtOH. EtOH se retiró y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0 - 50 %) dio ácido 2-fluoro-5-formil-benzoico (0,33 g, 15 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 168,02, hallado; 169,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0,49 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,64 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 8,4, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 10,6, 8,6 Hz, 1H) ppm.

35

40

45 Se añadió desoxofluor (566,8 µl, 3,07 mmol) a 2-fluoro-5-formil-benzoato de metilo (280 mg, 1,54 mmol) seguido de 2 gotas de etanol y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. Se añadió más desoxofluor (100 µl, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La mezcla se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0 - 20 %) dio 5-(difluorometil)-2-fluoro-benzoato de metilo (230 mg, 73 %) como un aceite claro. ESI-EM *m/z* calc. 204,04, hallado; 204,9 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,31 minutos (ciclo de 3 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 - 8,05 (m, 1H), 7,81 - 7,58 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,66 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.

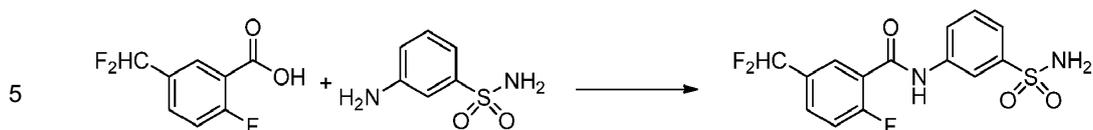
50

55 A una solución de 5-(difluorometil)-2-fluoro-benzoato de metilo (230 mg, 1,127 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución de LiOH (269,9 mg, 11,27 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La reacción se llevó hasta pH 4 con HCl 4N y después se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar ácido 5-(difluorometil)-2-fluoro-benzoico (187 mg, 87 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 190,02, hallado; 191,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,0 minutos (ciclo de 3 min).

60

## EJEMPLO 13

Preparación de 5-(difluorometil)-2-fluoro-N-(3-sulfamoifenil)benzamida

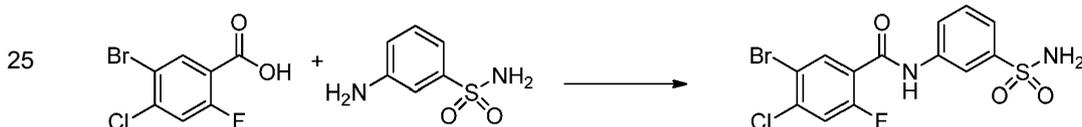


10 A una solución de ácido 5-(difluorometil)-2-fluoro-benzoico (95,1 mg, 0,50 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (94,7 mg, 0,55 mmol) y N-metilmorfolina (109,9  $\mu$ l, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (209 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20-80 % de acetato de etilo en hexanos dio 5-(difluorometil)-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (202 mg, > 100 %) que se utilizó en el siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-EM  $m/z$  calc. 344,04, hallado; 345,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,19 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 14

20

Preparación de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida



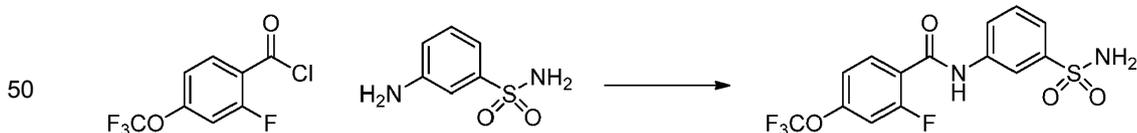
30 A ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico (5,0 g, 19,73 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (5,1 g, 29,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,93 g, 21,70 mmol), 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina clorhidrato (4,2 g, 21,70 mmol) y N, N-dimetilformamida (80 ml), se añadió trietilamina (5,5 ml, 39,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó. La reacción se lavó con una solución 1M de ácido clorhídrico (3 x 50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se disolvió en diclorometano y el precipitado se aisló por filtración para producir 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil) benzamida (4,0 g, 35 %) como un sólido gris. El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. ESI-MS  $m/z$  calc. 405,92, hallado; 407,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,7 minutos (ciclo de 3 min). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,84 (s, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 2H) ppm.

40

## EJEMPLO 15

45

Preparación de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida



55 A ácido 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) benzoico (5 g, 22,31 mmol) en cloruro de tionilo (2,43 ml, 33,46 mmol) se añadió N, N-dimetilformamida (491,6  $\mu$ l, 6,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El exceso de cloruro de tionilo y N, N-dimetilformamida se eliminaron al vacío para producir cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) benzoílo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

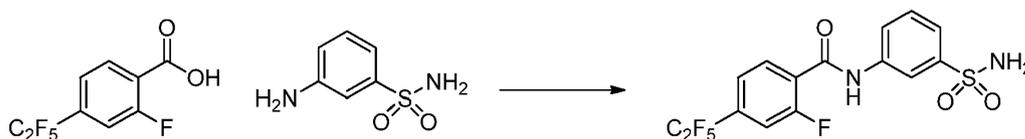
60

A 3-aminobencenosulfonamida (4,79 g, 27,83 mmol) se añadió carbonato de potasio (3,85 g, 27,82 mmol), éter metil-terc-butílico (27,0 ml) y agua (27,0 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción agitada enérgicamente se añadió cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoílo (5,4 g, 22,26 mmol) en diclorometano (13,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. La reacción fue una suspensión espesa. El producto se aisló mediante filtración con éter. El producto se cargó en Celite y se purificó por

5 cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en diclorometano para producir 3 g (35 %) de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi) benzamida. . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 3H) ppm. ESI-MS  $m/z$  calc. 378,03, hallado; 379,4 ( $M+1$ ) $^+$ ; Tiempo de retención: 1,56 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 16

Preparación de 2-fluoro-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

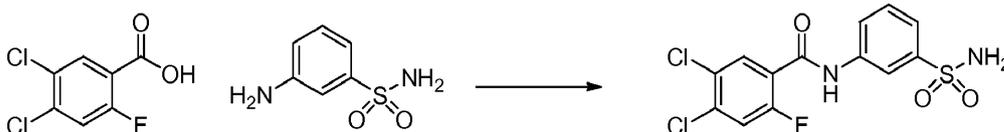


20 A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (3,0 g, 13,70 mmol) y cobre (8,70 g, 137,0 mmol) en DMSO (56,3 ml) en una bomba y se introdujeron burbujas de 1,1,1,2,2-pentafluoro-2-yodoetano (23,6 g, 95,90 mmol). El vaso se selló y se calentó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un tapón de sílice y después se extrajo con acetato de etilo (4x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos de 0-40 % dio ácido 2-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzoico (1,81 g, 51 %) como un sólido blanco. ESI-EM  $m/z$  calc. 258,01, hallado; 259,3 ( $M+1$ ) $^+$ ; Tiempo de retención: 1,45 minutos.

25 Una solución de ácido 2-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil) benzoico (516,2 mg, 2,0 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (378,9 mg, 2,20 mmol), HATU (836,5 mg, 2,20 mmol), y N-metilmorfolina (439,8 ml, 4,0 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, el pH se ajustó a 4 con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos de 0-50 % dio ácido 2-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (710 mg, 86 %) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  calc. 412,03165, hallado; 413,3 ( $M+1$ ) $^+$ ; Tiempo de retención: 1,5 minutos.

## EJEMPLO 17

Preparación de 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

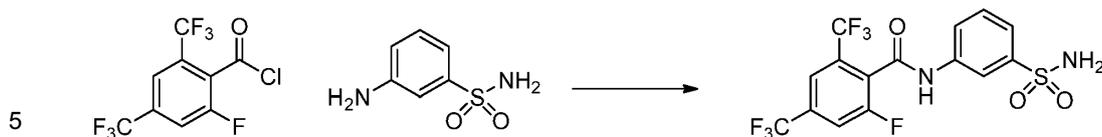


50 Una solución de 3-aminobencenosulfonamida (271,9 mg, 1,58 mmol), ácido 4,5-dicloro-2-fluoro-benzoico (300 mg, 1,43 mmol) y HATU (654,8 mg, 1,72 mmol) en DMF (3,2 ml) se trató con N-metilmorfolina (315,5  $\mu\text{l}$ , 2,87 mmol) y se agitó a 40 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, agua (3 x 50 ml) y salmuera, luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano para formar un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con diclorometano para proporcionar 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil) benzamida (422 mg, 81 %) como un polvo blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,85 (s, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,42 (s, 2H) ppm. ESI-MS  $m/z$  calc. 361,96948, hallado; 364,7 ( $M+1$ ) $^+$ ; Tiempo de retención: 1,4 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 18

Preparación de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida

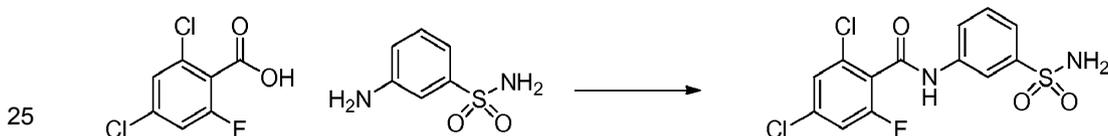
60



10 A 3-aminobencenosulfonamida (300,8 mg, 1,75 mmol) en éter metil-terc-butílico (2,8 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (689,9 mg, 5,0 mmol) en agua (2,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoro-4,6-bis (trifluorometil) benzoilo (490 mg, 1,66 mmol) en éter metil-terc-butílico (2,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para producir 2-fluoro-N- (3-sulfamoilfenil) - 4,6-bis (trifluorometil) benzamida (162 mg, 23 %) como un sólido rosa que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,27 (s, 1H), 8,49 - 8,35 (m, 1H), 8,31 - 8,08 (m, 2H), 7,74 (dt, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 2H) ppm.

## EJEMPLO 19

20 Preparación de 2,4-dicloro-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

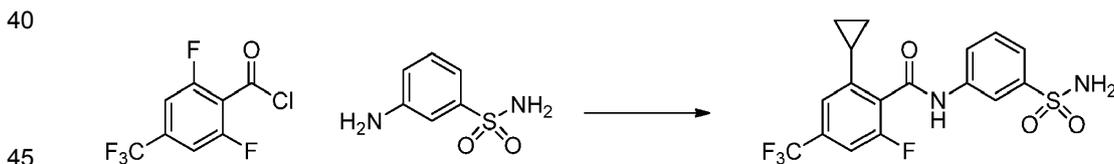


30 A una solución de ácido 2,4-dicloro-6-fluoro-benzoico (400 mg, 1,91 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (329,6 mg, 1,91 mmol) y HATU (727,8 mg, 1,91 mmol) en DMF (4 ml) se añadió N-metilmorfolina (210,4  $\mu$ l, 1,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (300 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1N, agua, salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos de 1-50 % dio 2,4-dicloro-6-fluoro-N- (3-sulfamoilfenil)benzamida (420 mg, 60 %) como un sólido blanco.

35

## EJEMPLO 20

40 Preparación de 2-ciclopropil-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida



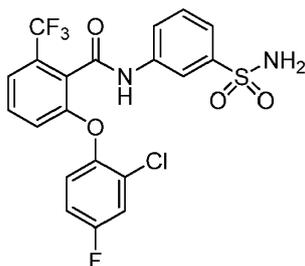
50 A una mezcla de ácido 2,6-difluoro-4- (trifluorometil) benzoico (500 mg, 2,21 mmol) en THF (4,0 ml) se añadió lentamente bromo (ciclopropil)magnesio (12,0 ml de 0,5 M, 6,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después a 55 °C durante una hora. A la reacción se añadió bromo (ciclopropil)magnesio adicional (8,84 ml de 0,5 M, 4,42 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 50 ml de  $NH_4Cl$  saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua. Las capas de agua combinadas se acidificaron a pH = 3 usando HCl 1N y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-ciclopropil-6-fluoro-4- (trifluorometil) benzoico (345 mg, 63 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 248,05, hallado; 249,15 (M+1) $^+$ ; Tiempo de retención: 0,59 minutos (ciclo de 1 min). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 - 7,43 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,04 (tt, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 2H) ppm.

60 Se añadieron ácido 2-ciclopropil-6-fluoro-4- (trifluorometil) benzoico (345 mg, 1,39 mmol), tolueno (3,4 ml) y piridina (5,6  $\mu$ l, 0,069 mmol) a un recipiente de reacción y la mezcla se calentó a 60°C en una atmósfera inerte. A la mezcla de reacción se añadió  $SOCl_2$  (202,8  $\mu$ l, 2,780 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadió  $SOCl_2$  adicional (900  $\mu$ l, 12,34 mmol) y la mezcla se concentró al vacío. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró de nuevo para dar un producto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A 3-aminobencenosulfonamida (271,4 mg, 1,576 mmol) en éter metil-terc-butílico (1,99 ml) y DMF (1 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (544,4 mg, 3,94 mmol) en agua (1,99 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota cloruro de 2-ciclopropil-6-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (350 mg, 1,31 mmol) en éter metil-terc-butílico (1,99 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se añadieron 50 ml de acetato de etilo. Las 2 capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para producir 2-ciclopropil-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (220 mg, 42 %) como un sólido rosa que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 402,07, hallado; 403,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0,59 minutos (ciclo de 1 min).

## EJEMPLO 21

Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (33)



A una solución de 2-cloro-4-fluoro-fenol (21 g, 143,1 mmol) y 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído (25 g, 130,1 mmol) en DMF (125,0 ml) se añadió  $Cs_2CO_3$  (46,6 g, 143,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera (2x), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron para dar un aceite rojo que se solidificó después de reposar durante la noche. El material se trituró después con hexanos calientes y se enfrió a 25 °C. La suspensión espesa se filtró y se lavó con hexanos fríos para dar 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehído (32,7 g, 79 %) como un sólido blanquecino. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,61 (s, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ppm.

A una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehído (31 g, 97,3 mmol) en tBuOH (155,0 ml), agua (100,8 ml),  $CH_3CN$  (155,0 ml) y 2-metil-2-buteno (51,45 ml, 486,4 mmol) se añadió dihidrogenofosfato de sodio (18,3 ml, 291,9 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió clorito de sodio (26,40 g, 291,9 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con HCl 1 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X). Todas las capas orgánicas se combinaron y en el embudo de decantación se añadió sulfito de sodio sólido (~5 g) seguido de salmuera (50 ml) y NaOH 1N (10 ml) y la mezcla se agitó hasta que desapareció el color amarillo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice y se evaporó a sequedad para dar ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometil)benzoico (40 g, 98 %) como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 334,00, hallado; 335,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,78 minutos (ciclo de 3 min).

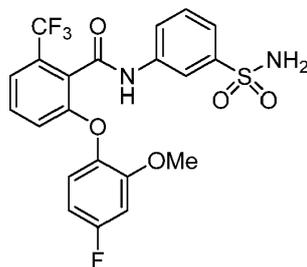
A una solución agitada de ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometil)benzoico (20 g, 47,81 mmol) en NMP (110 ml) se añadió HATU (16,36 g, 43,03 mmol) seguido de 3-aminobencenosulfonamida (9,88 g, 57,37 mmol) y N-metilmorfolina (10,51 ml, 95,60 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La reacción se recargó con 3-aminobencenosulfonamida (4,12 g, 23,91 mmol) se agitó a 80 °C durante 13 horas. La mezcla se vertió en HCl 1N (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1N (2 x 400 ml), agua (2 x 400 ml) y salmuera y luego se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir una mezcla bruta que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos (0 - 50 %) para dar el producto deseado como una espuma blanca. Después de secar al vacío, se obtuvo 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida (33) (14 g, 60 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 488,02, hallado; 489,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,57 minutos (ciclo de 3 min). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ppm.

## EJEMPLO 22

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida (13)

5

10



15

20

25

2-Fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida (130 mg, 0,36 mmol), 4-fluoro-2-metoxifenol (204,5 µl, 1,8 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (584,5 mg, 1,8 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (300 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. La purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de (1-99 % de ACN en agua (modificador de HCl)) dio 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometilo) benzamida (13) (25,6 mg, 14 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 484,07, hallado; 485,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,61 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm.

Seguendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (13), se prepararon los siguientes compuestos a partir de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida y un fenol.

30

35

40

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
12	2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol
57	2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	2-metoxifenol
58	2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	4-cloro-2-metilfenol
59	2-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-2-metilfenol
60	N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-6-(trifluorometil)benzamida	4-(trifluorometoxi)fenol
61	2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-4-metoxifenol
74	2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	2-clorofenol
75	2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol

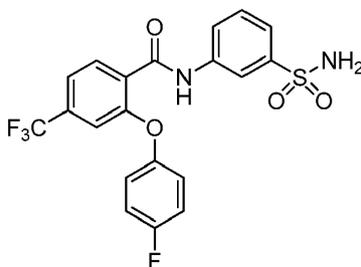
## EJEMPLO 23

45

Preparación de 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (1)

50

55



60

Se disolvieron 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (32,2 mg, 0,1 mmol), 4-fluorofenol (112,1 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325,8 mg, 1 mmol) y las reacciones se calentaron a 100 °C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99 % de acetonitrilo en agua (HCl como modificador) para producir 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometilo) benzamida (1) (25,6 mg, 56 %). ESI-MS m/z calc.

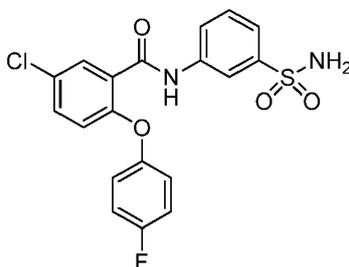
454,06, hallado; 455,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,96 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,84 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (s, 1H) ppm.

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (1), se prepararon los siguientes compuestos a partir de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida y los fenoles siguientes.

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
2	2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2,4-difluorofenol
14	2-(4-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metoxifenol
18	2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol
42	2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
43	2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-4-metoxifenol
44	2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-metoxifenol
45	2-(4-etoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-etoxifenol
46	2-(2-propoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-(2-propoxi)fenol
47	N-(3-sulfamoilfenil)-2-(o-toliloxi)-4-(trifluorometil)benzamida	2-metilfenol
48	2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol
49	2-(4-metoxi-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-metoxi-2-metilfenol
50	2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2,4-dimetoxifenol
51	N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida	4-(trifluorometoxi)fenol
52	2-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-2-metoxifenol
53	2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-isopropoxifenol
67	2-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	3-cloro-4-metoxifenol
68	2-(3-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	3-cloro-2-metoxifenol
73	2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-clorofenol

## EJEMPLO 24

Preparación de 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (5)



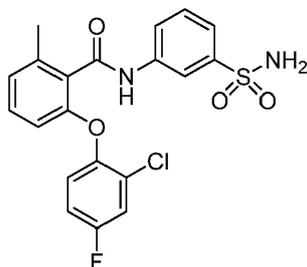
5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (32,8 mg, 0,1 mmol), 4-fluorofenol (35,8 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en NMP (0,5 ml). Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0,3 mmol) y las reacciones se calentaron a 90°C durante 6 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99 % de acetonitrilo en agua (HCl como modificador) para producir 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida. (5) (10,2 mg, 24 %). ESI-MS m/z calc. 420,03, hallado; 421,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,70 minutos (ciclo de 3 min).

Seguendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (5), se prepararon los siguientes compuestos.

N.º de comp.	Nombre del producto	Fluoruro de arilo	Fenol
16	5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluoro-2-metoxifenol
17	5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2-cloro-4-fluorofenol
20	5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	5-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol

## EJEMPLO 25

Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-6-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (38)



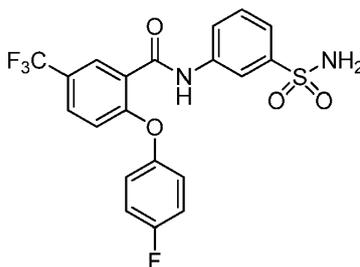
A una solución de 2-fluoro-6-metil-benzaldehído (1,1 g, 7,75 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-fenol (817,7 µl, 7,75 mmol) en DMF (9, 2 ml) se añadió carbonato de cesio (2,5 g, 7,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de que se diluyera con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-100 %) para producir 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-metil-benzaldehído (1,05 g, 51 %). ESI-MS m/z calc. 264,03, hallado; 265,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,02 minutos (ciclo de 3 min).

A una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-metil-benzaldehído (1,05 g, 3,97 mmol) en t-BuOH (10,50 ml), agua (6,6 ml) y acetonitrilo (6,6 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio (745,7  $\mu$ l, 11,90 mmol), 2-metilbut-2-eno (2,1 ml, 19,83 mmol) y clorito de sodio (1,08 g, 11,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió sulfito de sodio para eliminar el tenue color amarillo. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-metil-benzoico (1,06 g, 95 %). ESI-MS m/z calc. 280,03, hallado; 281,5 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,7 minutos (ciclo de 3 min).

Se añadió DMF (1,4  $\mu$ l, 0,018 mmol) a una mezcla de ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-metil-benzoico (100 mg, 0,36 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) y SOCl<sub>2</sub> (33,8  $\mu$ l, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 1,5 horas antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó a alto vacío durante 30 minutos antes de recogerlo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) y se añadió a una mezcla de 3-aminobencenosulfonamida (92,0 mg, 0,53 mmol), Et<sub>3</sub>N (86,5  $\mu$ l), 1,07 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 2 ha temperatura ambiente antes de que se repartiera entre HCl 1 N y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (10-90 % de ACN/agua con HCl al 0,01 %) para dar 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-6-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (38) (6,5 mg, 4 %). ESI-MS m/z calc. 434,05, hallado 435,5 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,72 minutos (ciclo de 3 minutos). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,41 – 8,36 (m, 1H), 7,76 (dt, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 6,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm.

## EJEMPLO 26

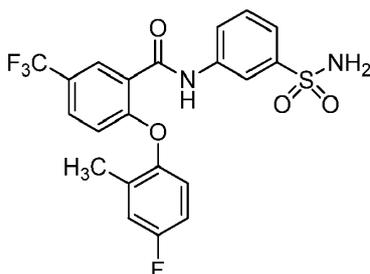
Preparación de 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (3)



Una mezcla de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (9,0 g, 24,8 mmol), 4-fluorofenol (8,4 g, 74,5 mmol), carbonato de cesio (24,3 g, 74,5 mmol) y DMF (225,0 ml) se calentó a 100°C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de que se repartiera entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para dar un sólido blanquecino. El sólido se suspendió con hexano y luego se filtró. Ese sólido se suspendió en éter dietílico y se filtró (2x). El sólido se puso a vacío a 55 °C durante 1 hora para dar 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (3) (8,6 g, 77 %). ESI-MS m/z calc. 454,06, hallado; 455,5 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,87 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,9, 4,8, 2,2 Hz, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.

## EJEMPLO 27

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (25)



5

10

A una mezcla de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (10 g, 27,60 mmol) en DMF (55,00 ml) se añadió 4-fluoro-2-metil-fenol (3,7 g, 28,98 mmol) y carbonato de cesio (10,8 g, 33,12 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 300 ml de agua helada. La mezcla se acidificó con HCl 6 N y se diluyó a un volumen de 400 ml con agua. La suspensión se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con 400 ml de agua y luego con 400 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El sólido bruto se diluyó con 100 ml de acetonitrilo y se calentó hasta homogeneidad. La mezcla se agitó a 25 °C, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con 25 ml de acetonitrilo para producir 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (25) (4,14 g, 32 %). ESI-MS m/z calc. 468,08, hallado; 469,20 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,81 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,23 (ddd, J = 13,9, 9,1, 4,0 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm.

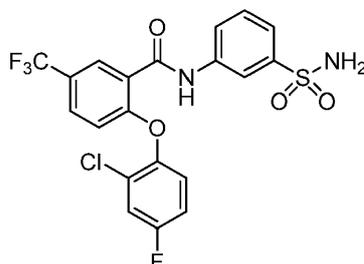
20

25

## EJEMPLO 28

30

Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (26)



35

40

Una mezcla de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (15 g, 41,40 mmol), 2-cloro-4-fluoro-fenol (17,35 g, 118,4 mmol), carbonato de cesio (40,47 g, 124,20 mmol) y DMF (375,0 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora y 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró usando acetato de etilo. Se añadió agua al filtrado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-10 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el sólido resultante se suspendió en éter y hexanos y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (26) (10,35 g, 50 %) como un sólido rosa claro. ESI-MS m/z calc. 488,02, hallado; 489,2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,03 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,37 – 8,27 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,28 (m, 4H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.

50

55

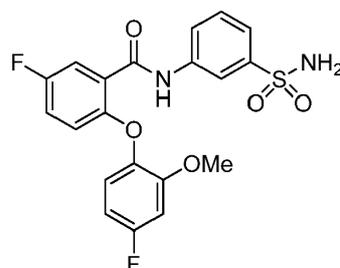
Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (26), se prepararon los siguientes compuestos a partir de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida y los fenoles indicados a continuación.

60

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol	
5	32	N-(3-sulfamoilfenil)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida	o-cresol
	34	2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	2-metoxifenol
10	22	2-(4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-metoxifenol
	24	2-(4-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-clorofenol
	6	2-(2,5-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	2,5-difluorofenol
15	23	2-(4-etoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-etoxifenol
	30	2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-cloro-2-metilfenol
20	29	2-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-2-metioxifenol
	27	2-(4-fluoro-5-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metioxifenol
25	28	2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-4-metioxifenol
	37	2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-isopropoxifenol
30	36	2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	2,4-dimetoxifenol
	35	2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
35	31	2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol
40	41	2-(4-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida	4-(difluorometoxi)fenol
45	39	N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida	4-(trifluorometoxi)fenol

## EJEMPLO 29

Preparación de 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (21)

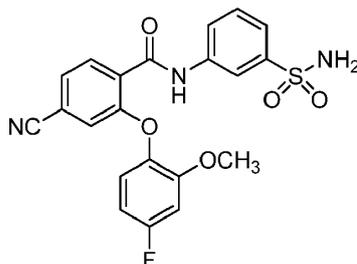


A una solución de 2,5-difluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (200 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-fenol (72,99 µl, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,2 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 25 °C , se diluyó con acetato de etilo y se vertió

sobre agua. Las 2 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite rojo que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos para producir 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (21) (7,2 mg, 3 %). ESI-MS m/z calc. 434,07, hallado; 435,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,8 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,74 (s, 3H) ppm.

## EJEMPLO 30

Preparación de 4-ciano-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (10)



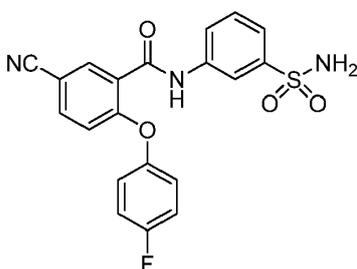
A una solución de 4-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (19,2 mg, 0,06 mmol) y 4-fluoro-2-metoxifenol (42,6 mg, 0,3 mmol) en NMP (0,5 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97,7 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99 %) para dar 4-ciano-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)benzamida. ESI-MS m/z calc. 441,08, hallado; 442,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,53 minutos (ciclo de 3 min).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (10), se prepararon los siguientes compuestos.

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
4	2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2-cloro-4-fluorofenol
9	4-ciano-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluoro-2-metil-fenol

## EJEMPLO 31

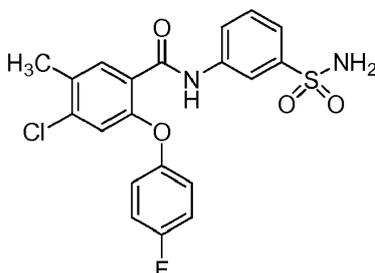
Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (11)



A una solución de 5-ciano-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (31,9 mg, 0,10 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (44,0 mg, 0,30 mmol) en NMP (0,5 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97,7 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99 %) usando HCl como modificador para producir 2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-5-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (11) (5,8 mg, 13 %). ESI-MS m/z calc. 445,03, hallado; 446,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,57 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.

## EJEMPLO 32

Preparación de 4-cloro-2-(4-(fluorofenoxi)-5-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (7)

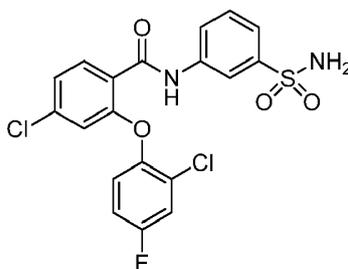


A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (122,3 mg, 0,3 mmol) y 4-fluorofenol (100,9 mg, 0,9 mmol) en N, N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato de cesio (293,2 mg, 0,9 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 20-99 % de acetonitrilo en agua que contenía HCl como modificador para producir 5-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (59,5 mg, 40 %).

A 5-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (44 mg, 0,09 mmol), ácido metilborónico (7,9 mg, 0,13 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (5,3 mg, 0,004 mmol) y 1,2-dimetoxietano (500 µl) se añadió carbonato de sodio (132,1 µl de solución 2 M, 0,26 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 65 horas. La reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por LCMS de fase inversa usando acetonitrilo y agua que contenía HCl como un modificador para producir 4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-5-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (7) (12, 1 mg, 29 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 434,05, hallado; 435,15 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,8 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (s, 1H), 8,30 – 8,24 (m, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

### EJEMPLO 33

Preparación de 4-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (8)



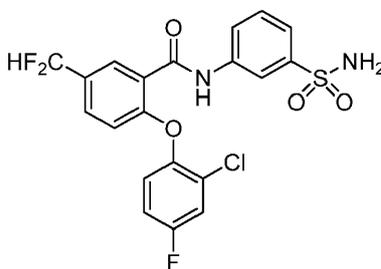
A una solución de 4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (39,4 mg, 0,12 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (52,8 mg, 0,36 mmol) en DMF (0,8 ml) se añadió carbonato de cesio (117,3 mg, 0,36 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99 % de acetonitrilo en agua que contenía HCl como modificador para producir 4-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (8) (1,7 mg, 3 %). ESI-MS m/z calc. 454,00, hallado; 455,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,73 minutos (ciclo de 3 min).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto (8), se prepararon los siguientes compuestos a partir de 4-cloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida y los fenoles indicados a continuación.

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
15	4-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluoro-2-metoxifenol
19	4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol
84	4-cloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2,4-dimetoxifenol
85	4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
86	4-cloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol
87	4-cloro-2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-isopropoxifenol

## EJEMPLO 34

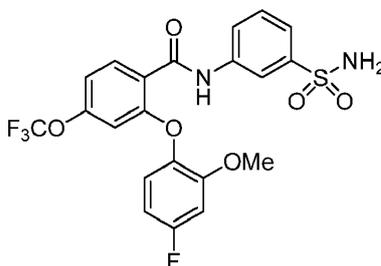
Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (40)



5-(Difluorometil)-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (75 mg, 0,22 mmol), 2-cloro-4-fluoro-fenol (95,7 mg, 0,65 mmol) y cesio carbonato (212,9 mg, 0,65 mmol) en NMP (0,75 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y la purificación mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99 %) y HCl como modificador dio 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometilo)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (40) (56 mg, 53 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 470,03, hallado; 471,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,63 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (s br, 3H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ppm.

## EJEMPLO 35

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (54)



A 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (75,7 mg, 0,2 mmol), 4-fluoro-2-metoxifenol (68,3 µl, 0,6 mmol), se añadieron carbonato de cesio (195,5 mg, 0,6 mmol) y N-metilpirrolidiona (2 ml) y la reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos a 2 horas. La reacción se filtró y la mezcla se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99 % de acetonitrilo en agua que contenía HCl como modificador para producir 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida (54) (27,8 mg, 27 %). ESI-MS m/z calc. 500,07, hallado; 501,2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,99 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,68 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 3,75 (s, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al compuesto (54) anterior a partir de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida y los fenoles enumerados a continuación.

5

10

15

20

25

30

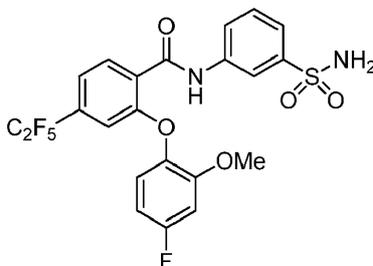
N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
55	2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	4-fluorofenol
56	2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	2-cloro-4-fluorofenol
62	2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol
63	2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	2-clorofenol
64	2-(2-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	2-(difluorometoxi)fenol
65	2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
66	2-(3-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida	3-cloro-2-metoxifenol

## EJEMPLO 36

35

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (70)

40



45

50

2-Fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (34,2 mg, 0,1 mmol), el 2-metoxi-4-fluorofenol (34 , 2 µl, 0,3 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97,8 mg, 0,3 mmol) en NMP (0,4 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La purificación por HPLC usando un gradiente de 1-99 % de acetonitrilo en agua, usando HCl como modificador, dio 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (70 ) (17,8 mg, 33 %). ESI-MS m/z calc. 534,07, hallado; 535,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,78 minutos (ciclo de 3 min).

55

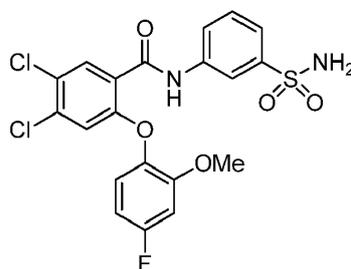
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al usado para el compuesto (70) anterior a partir de 2-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida y los fenoles enumerados a continuación.

60

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
5 69	2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluorofenol
71	2-cloro-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
10 72	2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol

## 15 EJEMPLO 37

Preparación de 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (77)

20  
25  
30

4,5-Dicloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (50 mg, 0,14 mmol), 4-fluoro-2-metoxifenol (17,3 µl, 0,15 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 57,1 mg, 0,41 mmol) en DMF (0,5 ml) y se calentó a 75°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua al 10-99 % y HCl 5 mM en la fase móvil para proporcionar 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)- N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (77) (7,5 mg, 11 %). ESI-MS m/z calc. 484,01, hallado; 485,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,74 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 6,4, 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm.

35  
40

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al usado para el compuesto (77) anterior a partir de 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida y los fenoles enumerados a continuación.

45

50

55

60

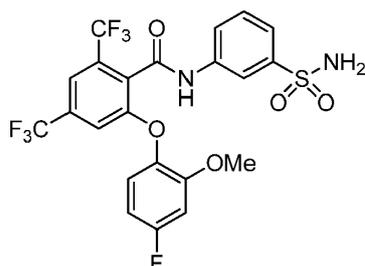
	N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
5	76	4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2,4-dimetoxifenol
	78	4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluorofenol
10	79	4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-4-metoxifenol
	80	4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
15	81	4,5-dicloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-fluoro-4-metoxifenol
	82	4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	2-cloro-4-metoxifenol
20	83	4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol

## EJEMPLO 38

25

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida (89)

30



35

40

A 2-Fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis (trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,16 mmol) y 4-fluoro-2-metoxifenol (20,4 µl, 0,18 mmol) en DMF (68,4 µl) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,5 mg, 0,49 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, luego a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (10-99 %) para producir 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)- 4,6-bis (trifluorometil)benzamida (89) (44,9 mg, 50 %). ESI-MS m/z calc. 552,06, hallado; 553,2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,87 minutos (ciclo de 3 min).

45

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al del compuesto (89) anterior a partir de 2-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis-(trifluorometil)benzamida y los fenoles enumerados a continuación.

50

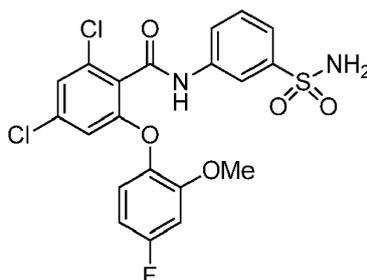
55

60

	N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
5	88	2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida	4-fluorofenol
10	90	2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida	3-fluoro-4-metoxifenol
	91	2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida	2-fluoro-4-metoxifenol
15	92	2-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida	5-fluoro-2-metoxifenol
20	93	2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol

## EJEMPLO 39

Preparación de 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (95)



Una mezcla de 2,4-dicloro-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (36,3 mg, 0,1 mmol), 4-fluoro-2-metoxifenol (34,2  $\mu$ l, 0,30 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (97,7 mg, 0,3 mmol) en NMP (0,4 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua (1-99 %) y HCl como modificador para dar 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida (95) (6,5 mg, 13 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 484,01, hallado; 485,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,58 minutos (ciclo de 3 min). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al usado para el compuesto (95) anterior a partir de 2,4-dicloro-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida y los fenoles enumerados a continuación.

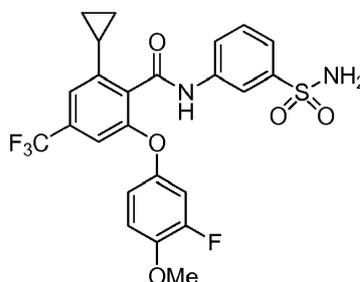
55

60

N.º de comp.	Nombre del producto	Fenol
5 94	2,4-dicloro-6-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-fluorofenol
96	2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metilfenol
10 97	2,4-dicloro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(4-trifluorometoxi)fenoxi)benzamida	4-(trifluorometoxi)fenol
98	2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida	4-cloro-2-metoxifenol
15 99	2,4-dicloro-6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida	2-fluoro-4-metoxifenol

## EJEMPLO 40

Preparación de 2-ciclopropil-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida (100)



A una mezcla de 2-ciclopropil-6-fluoro-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (20 mg, 0,08 mmol) y 3-fluoro-4-metoxifenol (17,7 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,2 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, luego a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99 %) y HCl como modificador para producir 2-ciclopropil-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (100) (3,69 mg, 9 %). ESI-MS m/z calc. 524,10, hallado; 525,2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,50 minutos (ciclo de 3 min).

## EJEMPLO 41

Los datos analíticos para los compuestos de la presente invención se proporcionan a continuación en la Tabla 2. Espectro de masas (por ejemplo, datos M + 1 en la Tabla 2), los tiempos de pureza y retención finales se determinaron por HPLC de fase inversa usando una columna Kinetix C18 (50 × 2, Partícula de 1 mm, 1,7 μm) de Phenomenex (pn: 00B-4475-AN), y una ejecución de gradiente doble de 1-99 % de fase móvil B durante 3 minutos. Fase móvil A == H<sub>2</sub>O (0,05 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Fase móvil B = CH<sub>3</sub>CN (0,05 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Caudal = 2 ml/min, volumen de inyección = 3 μl y temperatura de la columna = 50 °C

Tabla 2. Datos analíticos

	N.º de comp.	LCMS Tiempo de retención en minutos	(M+1)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz)
5	1	1,96	455,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,84 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (s, 1H) ppm.
10	2	1,95	473,2	
	3	1,86	455,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.
15	4	1,57	446,3	
	5	1,71	421,1	
	6	1,91	473,3	
20	7	1,8	435,15	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,65 (s, 1H), 8,30 – 8,24 (m, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.
	8	1,73	455,3	
25	9	1,58	426,3	
	10	1,53	442,3	
30	11	1,57	446,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.
	12	1,66	469,3	
35	13	1,61	485,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm.
	14	1,78	485,3	
40	15	1,74	451,1	
	16	1,74	451,1	
	17	1,76	455,3	
	18	1,83	469,3	
45	19	1,81	435,3	
	20	1,79	435,3	
50	21	1,85	419,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,73 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H) ppm.
	22	1,76	467,2	
	23	1,85	481,1	
55	24	1,82	471,2	
	25	1,81	469,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,23 (ddd, J = 13,9, 9,1, 4,0 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm.
60	26	1,78	489,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,84 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm.

ES 2 654 393 T3

(continua)

5	27	1,79	485,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H) ppm.
10	28	1,73	485,2	
	29	1,74	485,1	
	30	1,9	485,2	
	31	1,81	501,1	
15	32	2,0	451,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,26 (m, 6H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm.
20	33	1,77	489,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 7,73 (dt, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 3H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H) ppm.
25	34	1,72	467,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 11,5, 4,6 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm.
30	35	1,82	501,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 6,2, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 5,4, 2,9 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm.
	36	1,75	497,1	
	37	1,88	495,1	
35	38	1,72	435,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s, 1H), 8,41 – 8,36 (m, 1H), 7,76 (dt, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 6,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm.
40	39	2,16	521,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H) ppm.
45	40	1,63	471,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (s br, 3H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ppm.
50	41	2,06	503,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,82 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,43 – 7,00 (m, 8H) ppm.
	42	2,04	501,1	
55	43	1,92	485,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm10,82 (s, 1H), 8,35 – 8,25 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H),
60				7,40 (s, 2H), 7,31 – 7,10 (m, 3H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm.
	44	1,94	467,2	
	45	2,01	481,3	
	46	2,1	495,4	
	47	1,98	451,2	

## ES 2 654 393 T3

(continua)

5	48	2,0	501,2	
	49	2,0	481,3	
	50	1,97	497,4	
10	51	2,08	521,4	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H) ppm.
	52	1,91	485,4	
15	53	2,05	495,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,82 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,07 – 6,93 (m, 3H), 4,65 – 4,50 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.
20	54	1,99	501,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,68 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 3,75 (s, 3H) ppm.
25	55	1,96	471,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,75 (s, 1H), 8,32 – 8,28 (m, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,87 – 6,79 (m, 1H) ppm.
30	56	2,0	505,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,77 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 6,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H) ppm.
	57	1,19	467	
35	58	1,34	485	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 8,29 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 4H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.
40	59	1,26	469	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 8,29 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,50 (m,
				4H), 7,41 (s, 2H), 7,30 (td, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H) ppm.
45	60	1,36	521	
	61	1,20	485	
	62	1,93	517,2	
	63	1,89	487,3	
50	64	1,87	519,3	
	65	1,96	517,2	
	66	1,92	517,2	
	67	1,85	501,1	
	68	1,87	501,2	
55	69	1,75	505,3	
60	70	1,78	535,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm.
	71	1,84	551,3	
	72	1,79	551,1	

## ES 2 654 393 T3

(continua)

5	73	1,83	471,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,86 (s, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 3H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H) ppm.
	74	1,53	471,1	
10	75	1,55	501,3	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,31 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H) ppm.
15	76	1,76	498,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) ppm.
20	77	1,74	485,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,70 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 6,4, 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm.
25	78	1,70	455,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,77 (s, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 3H) ppm.
30	79	1,70	485,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,74 (s, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (dt, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 6,97 (dt, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm.
35	80	1,82	503,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,80 (s, 1H), 8,32 – 8,28 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,29 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (ddd, J = 9,1, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm.
40	81	1,72	485,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,80 (s, 1H), 8,32 – 8,28 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,29 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (ddd, J = 9,1, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm.
45	82	1,8	501,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,77 (s, 1H), 8,33 – 8,28 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (dt, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,79 (s, 3H) ppm.
50	83	1,78	469,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,78 (s, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dt, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,17 (s, 3H) ppm.
55	84	1,65	463,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H) ppm.
	85	1,71	467,1	
60	86	1,67	467,1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s br, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,32 – 7,20 (m, 3H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm.
	87	1,76	461,3	

(continúa)

5	88	1,77	523,2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,16 (s, 1H), 8,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (dt, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H),
				7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 – 7,22 (m, 4H) ppm.
	89	1,87	553,2	
10	90	1,83	553,2	
	91	1,87	553,23	
	92	1,85	553,23	
	93	1,93	537,2	
15	94	1,57	455,3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,06 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 3H), 7,41 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ppm.
20	95	1,58	485,5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm.
	96	1,64	469,3	
25	97	1,73	521,3	
	98	1,68	501,3	
	99	1,58	485,5	
30	100	1,5	525,2	

## EJEMPLO 42

**ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR PROPIEDADES DE INHIBICIÓN Nav DE LOS COMPUESTOS****Método de ensayo de potencial de membrana óptica E-VIPR con estimulación eléctrica**

Los canales de sodio son proteínas dependientes del voltaje que se pueden activar induciendo cambios de voltaje en la membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652, incorporados aquí como referencia y se denominan E-VIPR. El instrumento comprende un manipulador de placa de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras registra simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje y un dispositivo para insertar electrodos en el pozo. Bajo el control integrado de la computadora, este instrumento pasa los protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

24 horas antes del ensayo en E-VIPR, se sembraron células HEK que expresan Nav1,8 humano en placas revestidas con poli-lisina de 384 pocillos a 15.000-20.000 células por pocillo. Se cultivaron células HEK en medio (la composición exacta es específica para cada tipo de célula y subtipo Nav) complementado con 10 % de SFB (Suero fetal bovino, calificado; GibcoBRL n.º 16140-071) y Pen-Strep al 1 % (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL n.º 15140-122). Las células se cultivaron en matraces tapados ventilados, en 90 % de humedad y 5 % de CO<sub>2</sub>.

**Reactivos y soluciones:**

100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma # P2443), en DMSO seco  
 Placas compuestas: placa de fondo redondo de 384 pocillos, p. Viniendo fondo redondo de polipropileno de 384 pozos # 3656  
 Placas de células: placa tratada con cultivo de tejidos de 384 pocillos, p. Greiner # 781091-1B  
 DiSBAC6 10 mM (3) (Aurora # 00-100-010) en DMSO seco  
 10 mM CC2-DMPE (Aurora # 00-100-008) en seco DMSO  
 200 mM ABSC1 en H<sub>2</sub>O

Tampón del baño 1: Glucosa 10mM (1,8g/L), Cloruro de Magnesio (Anhidro), 1mM (0,095g/l), Cloruro de Calcio, 2mM (0,222g/L), HEPES 10mM (2,38g/l), Cloruro de Potasio , 4,5 mM (0,335 g/l), cloruro de sodio 160 mM (9,35 g/l).

Solución colorante de hexilo: Tampón del baño 1 + 0,5 % β-ciclodextrina (hacer esto antes de su uso, Sigma # C4767), 8 μM CC2-DMPE + 2,5 μM DiSBAC6 (3). Para hacer que la solución Agregue volumen de stock de Pluronic F127 al 10 % igual a los volúmenes de CC2-DMPE + DiSBAC6 (3). El orden de preparación fue primero mezclar Pluronic y CC2-DMPE, luego se añadió DiSBAC6 (3) mientras se agitaba en vórtex, luego se añadió Bath1 + β-ciclodextrina.

Protocolo del ensayo:

1) Se premarcaron los compuestos (en DMSO puro) en placas compuestas. Se añadieron control de vehículo (DMSO puro), el control positivo (tetracaína de reserva de DMSO 20 mM, 125 μM final en ensayo) y los compuestos de prueba a cada pocillo a una concentración final deseada de 160x en DMSO puro. El volumen final de la placa compuesta fue de 80 μl (dilución intermedia de 80 veces desde 1 μl de mancha de DMSO, dilución final de 160 veces después de la transferencia a la placa celular). La concentración final de DMSO para todos los pocillos en el ensayo fue 0,625 %.

2) Se preparó solución de colorante de hexilo.

3) Se prepararon placas de células. El día del ensayo, se aspiró el medio y las células se lavaron tres veces con 100 μl de solución de Bath1, manteniendo 25 μl de volumen residual en cada pocillo.

4) Se dispensaron 25 μl por pocillo de solución colorante de hexilo en las placas de las células. Se incubaron durante 20-35 minutos a temperatura ambiente o condiciones ambientales.

5) Se dispensaron 80 μl por pocillo de Bath1 en placas compuestas. Se añadió Yellow-17 ácido (1 mM) y el cloruro de potasio se alteró de 4,5 a 20 mM dependiendo del subtipo de NaV y la sensibilidad del ensayo.

6) Se lavaron las placas de células tres veces con 100 μl por pocillo de Bath1, dejando 25 μl de volumen residual. Luego se transfirieron 25uL por pocillo desde placas compuestas a placas celulares. Incubado durante 20-35 minutos a temperatura ambiente/ambiente.

7) Se leyó a placa en E-VIPR. Se usó el amplificador controlado por corriente para entregar impulsos de onda de estimulación durante 10 segundos y una velocidad de exploración de 200Hz. Se realizó un registro de preestímulo durante 0,5 segundos para obtener la línea base de intensidades no estimuladas. La forma de onda estimulante fue seguida por 0,5 segundos de grabación post-estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo.

Análisis de los datos

Los datos se analizaron y se notificaron como relaciones normalizadas de intensidades de emisión medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. La respuesta en función del tiempo se informó como las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad } 460 \text{ nm} - \text{fondo } 460 \text{ nm})}{(\text{intensidad } 580 \text{ nm} - \text{fondo } 580 \text{ nm})}$$

Los datos se redujeron aún más calculando las relaciones iniciales (Ri) y finales (Rf). Estos fueron los valores de relación promedio durante parte o todo el período de preestimulación, y durante los puntos de muestra durante el período de estimulación. La respuesta al estímulo  $R = Rf/Ri$  se calculó y se informó como una función del tiempo.

Las respuestas de control se obtuvieron realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tales como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativos (N) y positivos (P) se calcularon como se indicó anteriormente. La actividad A del antagonista compuesto se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

donde R es la respuesta de relación del compuesto de prueba

**ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA LA ACTIVIDAD E INHIBICIÓN DE  $Na_v$  DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA**

5

La electrofisiología de pinzamiento de parche se utilizó para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en las neuronas ganglionares de la raíz dorsal. Las neuronas de rata se aislaron de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (los medios de cultivo consistieron en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de diámetro pequeño (nociceptores, 8-12  $\mu\text{m}$  de diámetro) se identificaron visualmente y se sondearon con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). El modo "pinzamiento de tensión" se usó para evaluar el IC50 del compuesto que contiene las células a -60 mV. Además, el modo "pinzamiento de corriente" se empleó para probar la eficacia de los compuestos en la generación de potencial de acción de bloqueo en respuesta a las inyecciones actuales. Los resultados de estos experimentos contribuyeron a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Los compuestos ejemplificados en la Tabla 1 de este documento son activos frente a los canales de sodio Nav1,8 medidos usando los ensayos descritos en este documento y como se presentan en la Tabla 3 a continuación.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3. Actividad de Nav1.8 Cl<sub>50</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

N.º de comp.	Cl <sub>50</sub> de Nav1.8 (uM)
1	0,014
2	0,022
3	0,016
4	0,027
5	0,021
6	0,013
7	0,012
8	0,01
9	0,028
10	0,02
11	0,024
12	0,009
13	0,002
14	0,005
15	0,013
16	0,007
17	0,005
18	0,007
19	0,016
20	0,004
21	0,023
22	0,028
23	0,014
24	0,03
25	0,004
26	0,004
27	0,006
28	0,016
29	0,005
30	0,009
31	0,006
32	0,008
33	0,005
34	0,014
35	0,005
36	0,004
37	0,006
38	0,014
39	0,01
40	0,007
41	0,022

N.º de comp.	Cl <sub>50</sub> de Nav1.8 (uM)
42	0,01
43	0,021
44	0,02
45	0,021
46	0,014
47	0,014
48	0,01
49	0,012
50	0,008
51	0,014
52	0,011
53	0,026
54	0,005
55	0,009
56	0,004
57	0,027
58	0,006
59	0,014
60	0,009
61	0,028
62	0,016
63	0,027
64	0,022
65	0,022
66	0,007
67	0,026
68	0,009
69	0,026
70	0,013
71	0,028
72	0,02
73	0,026
74	0,015
75	0,005
76	0,003
77	0,001
78	0,008
79	0,004
80	0,004
81	0,008
82	0,006

N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Na <sub>v</sub> 1.8 (uM)
Comp.	
83	0,005
84	0,013
85	0,015
86	0,015
87	0,029
88	0,007
89	0,001
90	0,007
91	0,007

N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Na <sub>v</sub> 1.8 (uM)
Comp.	
92	0,016
93	0,002
94	0,005
95	0,0009
96	0,001
97	0,004
98	0,0008
99	0,005
100	0,018

#### EJEMPLO 43

**Ensayos IonWorks.** Este ensayo se realizó para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención frente a canales no Na<sub>v</sub>1,8. Las corrientes de sodio se registraron usando el sistema de pinzamiento automatizado, IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Las células que expresaban subtipos de Na<sub>v</sub> se recogieron del cultivo de tejidos y se colocaron en suspensión a 0,5-4 millones de células por ml de Baño1. El instrumento Ion Works midió los cambios en las corrientes de sodio en respuesta a la pinza de voltaje aplicada de forma similar al ensayo de pinzamiento de parche tradicional, excepto en un formato de 384 pocillos. Usando IonWorks, las relaciones dosis-respuesta se determinaron en modo de fijación de tensión despolarizando la célula del potencial de retención específico del experimento a un potencial de prueba de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de prueba. La influencia del compuesto en las corrientes se midió en el potencial de prueba.

#### EJEMPLO 44

**Protocolo de ensayo de microsoma hepático humano:** se generaron datos de estabilidad microsomal hepática de la siguiente manera. Los sustratos se incubaron a 37 °C y se agitaron durante 30 minutos en una solución tamponada con fosfato con microsomas hepáticos humanos y el cofactor NADPH. Un control de tiempo cero se preparó de manera similar, sin embargo con NADPH excluido. Las concentraciones finales de incubación fueron 1 μM de sustrato (0,2 % de DMSO), 0,5 mg/ml de microsoma hepático, 2 mM de NADPH y 0,1 M de fosfato. Las reacciones se inactivaron y las proteínas precipitaron con la adición de 2 equivalentes en volumen de acetonitrilo enfriado con hielo que contenía un patrón interno. Después de una etapa de centrifugación, se diluyeron adicionalmente alícuotas de las incubaciones inactivadas con 4 equivalentes en volumen de una solución acuosa de metanol al 50 % y luego se sometieron a análisis de LC/MS/MS para la cuantificación del sustrato principal. Los valores de estabilidad del microsoma se calcularon como el porcentaje de sustrato restante después de 30 minutos referenciados contra el control de tiempo cero.

**Tabla 4.** Los datos del microsoma de hígado humano (HLM) para los compuestos seleccionados de la presente invención se enumeran a continuación. Los valores presentados representan el porcentaje de compuesto que queda después de 30 minutos utilizando el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 44. Los compuestos con > 100 % por ciento sin cambios después de 30 minutos de incubación representan compuestos que no se metabolizaron en las condiciones del ensayo. Los números que exceden el 100 % se debieron a la variabilidad en la cuantificación analítica del ensayo. La abreviatura "ND" no significa datos.

	N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
	1	83
	2	97
5	3	117
	4	118
	5	107
10	6	106
	7	78
	8	108
	9	102
15	10	86
	11	89
	12	94
	13	78
20	14	83
	15	81
	16	86
	17	102
25	18	98
	19	94
	20	96
30	21	96
	22	88
	23	75

	N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
	24	102
	25	94
	26	119
	27	101
	28	92
	29	100
	30	103
	31	82
	32	76
	33	102
	34	96
	35	82
	36	66
	37	76
	38	105
	39	104
	40	107
	41	95
	42	84
	43	90
	44	79
	45	72
	46	67

	N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
35	47	100
	48	68
40	49	57
	50	72
	51	89
	52	81
45	53	71
	54	96
	55	95
	56	102
50	57	78
	58	107
	59	66
55	60	92
	61	68
	62	81
	63	92
60	64	96
	65	101

	N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
	74	102
	75	62
	76	58
	77	95
	78	104
	79	91
	80	108
	81	88
	82	77
	83	93
	84	82
	85	ND
	86	82
	87	ND
	88	105
	89	87
	90	92
	91	69
	92	113

N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
66	89
67	91
68	80
69	110
70	87
71	81
72	67
73	95

N.º de comp.	HLM: Porcentaje sin cambiar tras 30 min
93	96
94	97
95	91
96	96
97	102
98	62
99	63
100	ND

Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en el presente documento sin apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la técnica.

Las realizaciones específicas descritas en este documento se ofrecen solo a modo de ejemplo.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

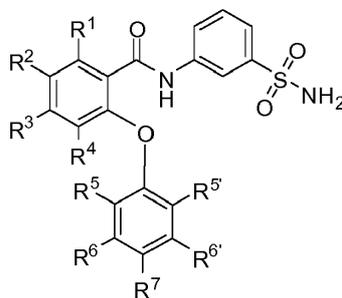
**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula I

5

10

15



**I;**

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente cada vez:

25

30

35

- R<sup>1</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;
- R<sup>2</sup> es H, F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;
- R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;
- R<sup>4</sup> es H;
- R<sup>5</sup> es H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>;
- R<sup>5'</sup> es H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>;
- R<sup>6</sup> es H, F o Cl;
- R<sup>6'</sup> es H, F o Cl; y
- R<sup>7</sup> es H, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>, siempre que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no sean simultáneamente hidrógeno; y que R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> y R<sup>7</sup> no sean simultáneamente hidrógeno.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl, y/o en el que R<sup>1</sup> es H o CF<sub>3</sub>.

40

3. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R<sup>2</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl, y/o en el que R<sup>2</sup> es H o CF<sub>3</sub>.

4. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es H, CF<sub>3</sub>, Cl o OCF<sub>3</sub>, opcionalmente en el que R<sup>3</sup> es H, CF<sub>3</sub> o Cl.

45

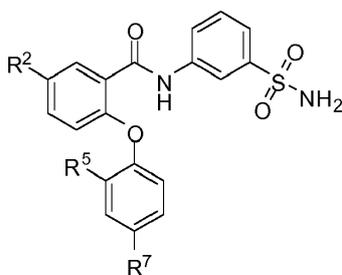
5. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> es H, y/o en el que R<sup>6</sup> o R<sup>6'</sup> es H o F, y/o en el que R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>, opcionalmente F o OCH<sub>3</sub>.

50

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula I-D:

55

60



**I-D,**

en la que, independientemente cada vez:

R<sup>2</sup> es F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

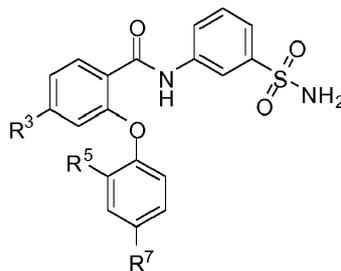
5 R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>, opcionalmente en el que R<sup>2</sup> es Cl o CF<sub>3</sub>.

7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>, y/o en el que R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

10

8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula I-E:

15



20

I-E,

25

en la que, independientemente cada vez:

R<sup>3</sup> es FF, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

30

R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>; y

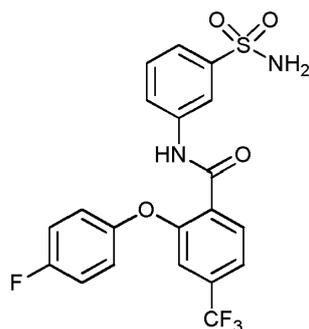
R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o OCHF<sub>2</sub>, opcionalmente en el que R<sup>3</sup> es Cl, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

35

9. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sup>5</sup> es F, Cl, CH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>, y/o en el que R<sup>7</sup> es F, Cl, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>.

10. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto o sal se selecciona del grupo que consiste en:

40



45

50

55

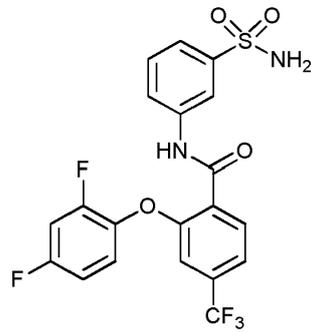
2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

60

5

10

15

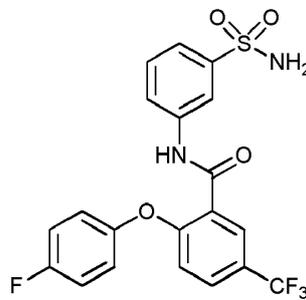


2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

20

25

30



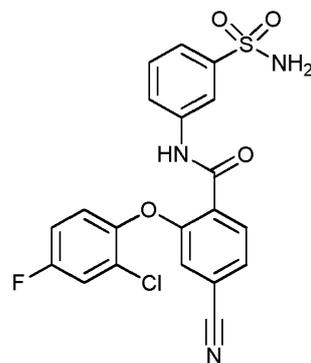
2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

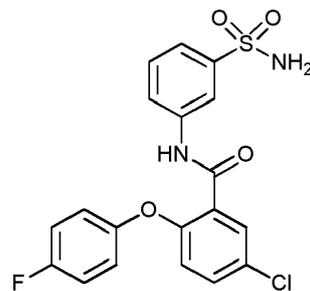
50



2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

55

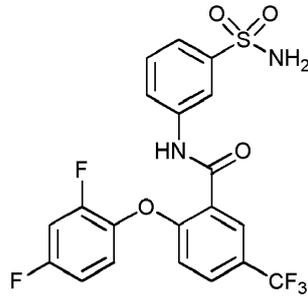
60



5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

5

10

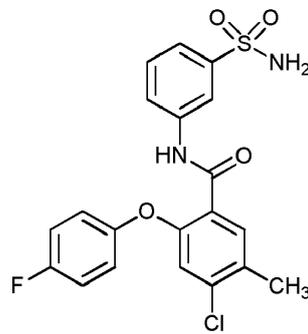


15

2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

20

25



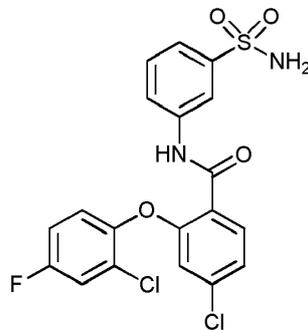
30

4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-5-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

35

40

45

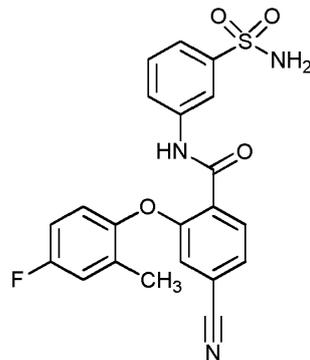


4-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

55

60

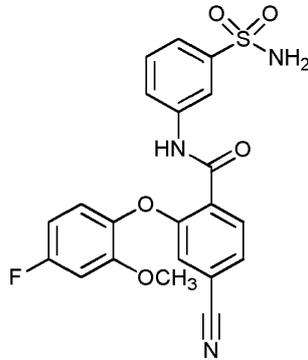


4-ciano-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

5

10

15

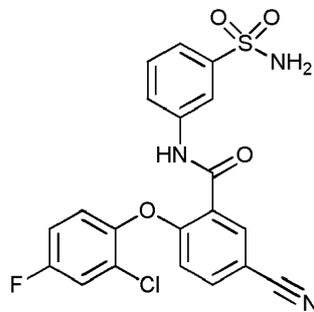


4-ciano-2-(4-fluoro-2-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida

20

25

30

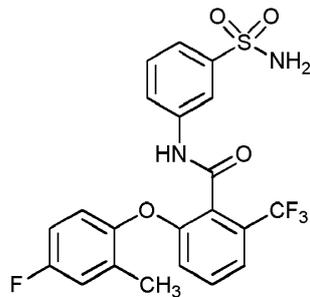


2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-5-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

35

40

45

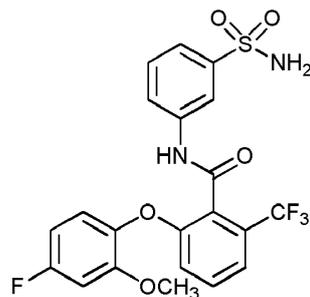


2-(4-fluoro-2-metoxifenossi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

50

55

60

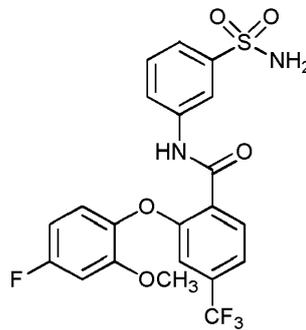


2-(4-fluoro-6-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

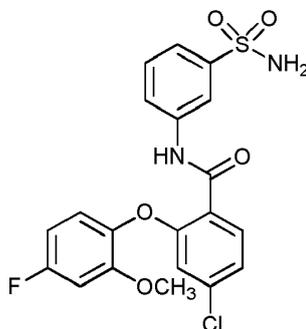


2-(4-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

20

25

30

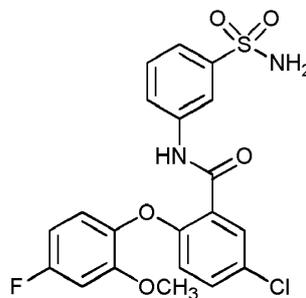


4-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

35

40

45

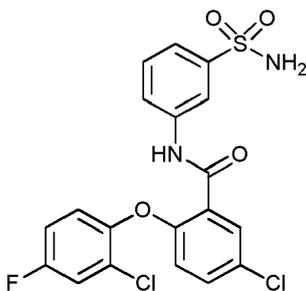


5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

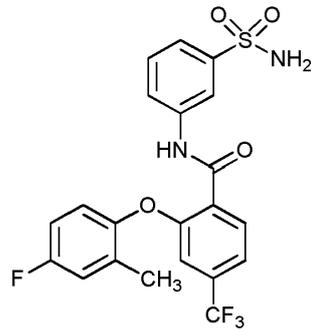
55

60



5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

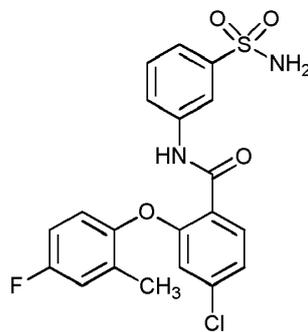
5



10

15 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

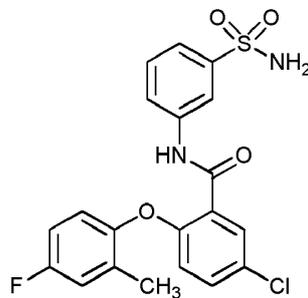
20



25

30 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

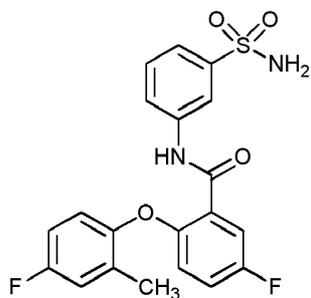
35



40

45 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50



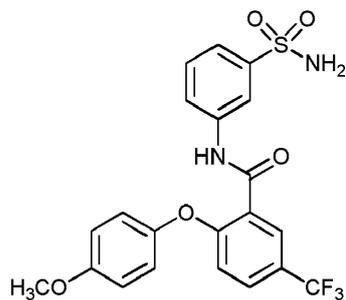
55

60 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

60

5

10

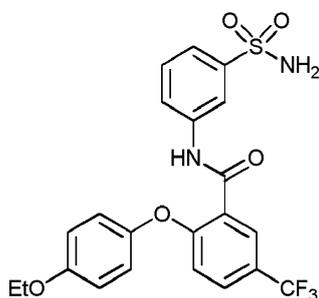


15

2-(4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida:

20

25

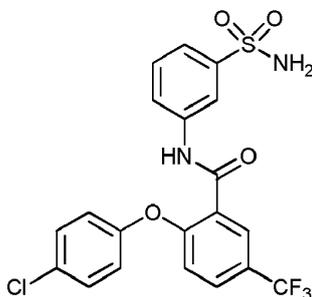


30

2-(4-etoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

35

40

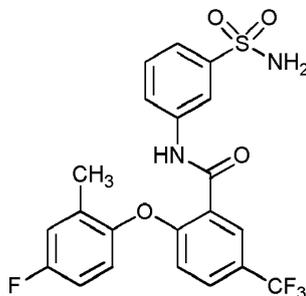


45

2-(4-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

50

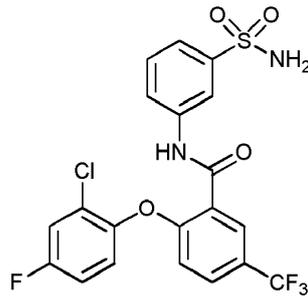
55



60

2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

5

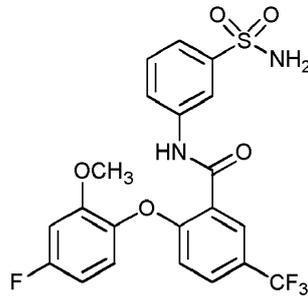


10

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

15

20

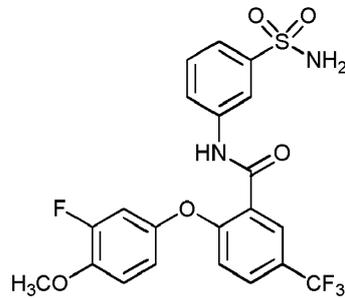


25

2-(4-fluoro-5-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

30

35

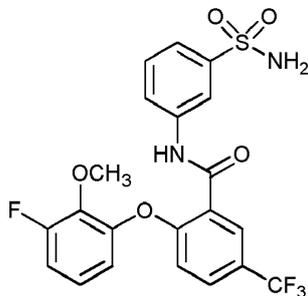


40

2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

45

50

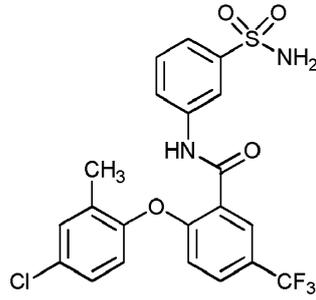


55

2-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

60

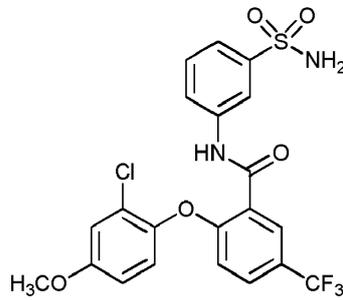
5



10

15 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

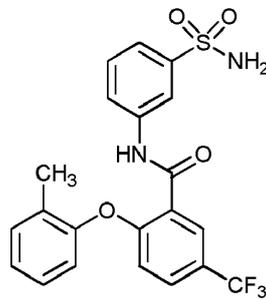
20



25

30 2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

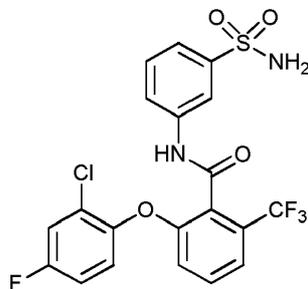
35



40

45 N-(3-sulfamoilfenil)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida;

50

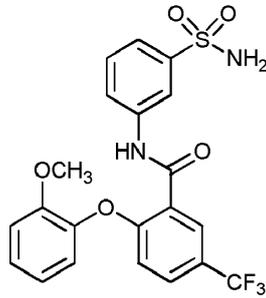


55

60 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

5

10

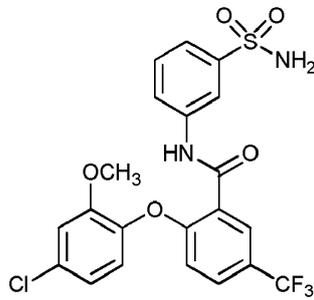


15

2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida:

20

25

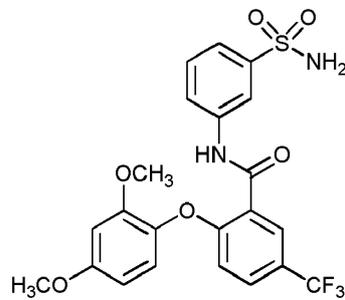


30

2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

35

40

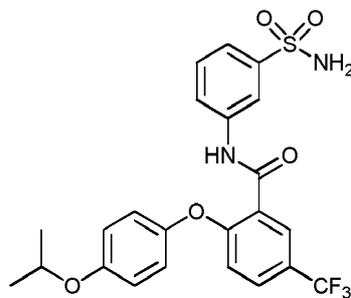


45

2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

50

55

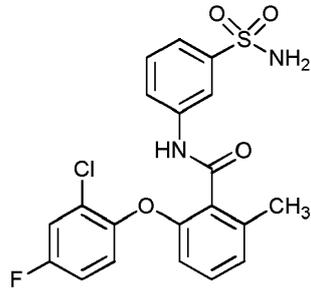


60

2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

5

10

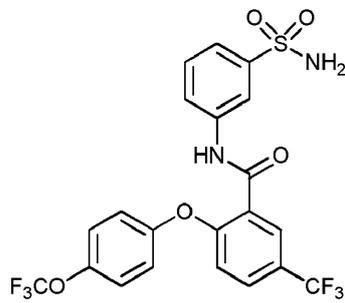


15

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-6-metil-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

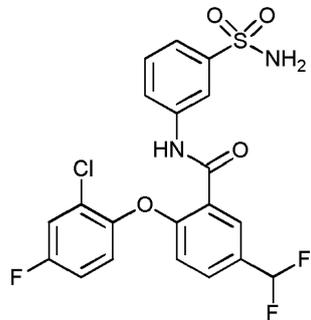


30

N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil) benzamida;

35

40

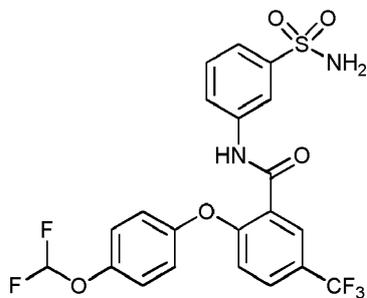


45

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

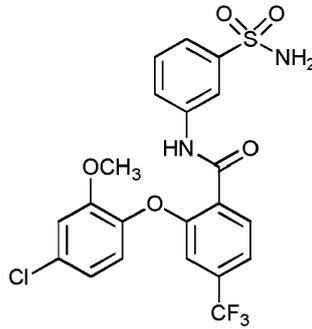
55



60

2-(4-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;

5

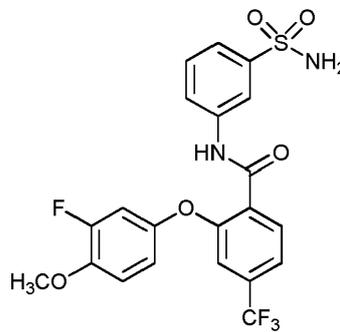


10

2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

15

20

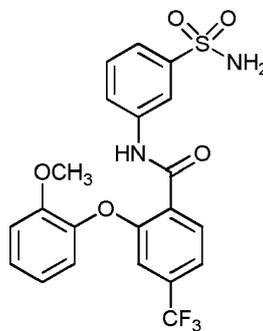


25

2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

30

35

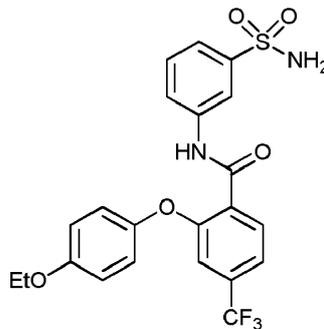


40

2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida:

45

50



55

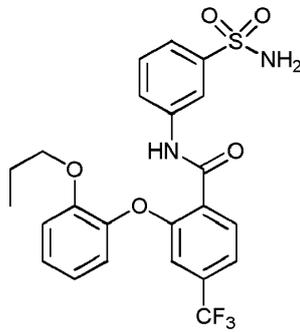
2-(4-etoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

60

5

10

15

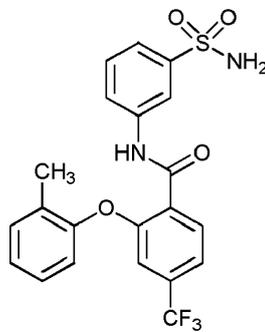


2-(2-propoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

20

25

30

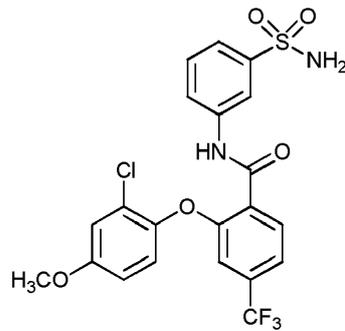


N-(3-sulfamoilfenil)-2-(o-toliloxi)-4-(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

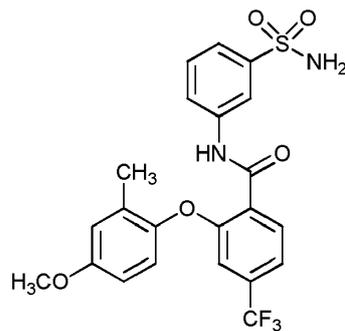


50

2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

55

60

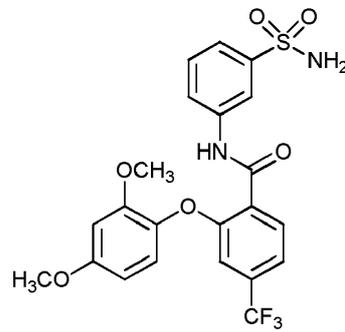


2-(4-metoxi-2-metilfenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

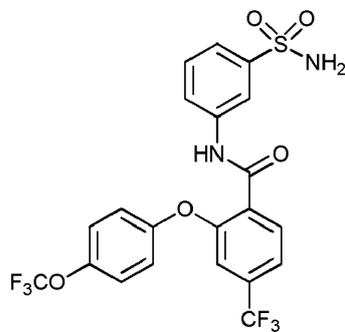


2-(2,4-dimetoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

20

25

30

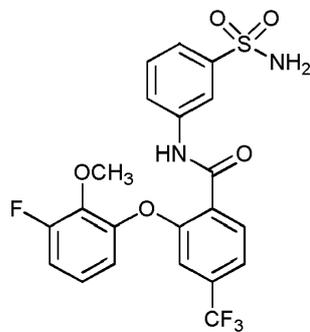


N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoksi)fenoksi)-4-(trifluorometil) benzamida;

35

40

45

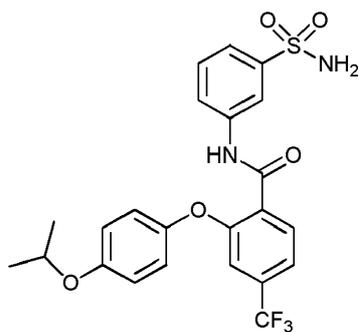


2-(3-fluoro-4-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

50

55

60

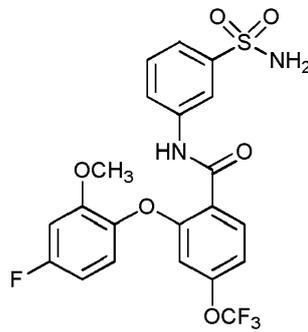


2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

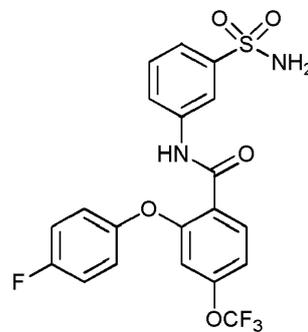


2-(4-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

20

25

30

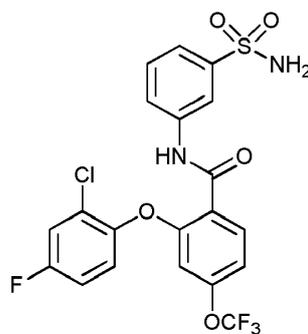


2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

35

40

45

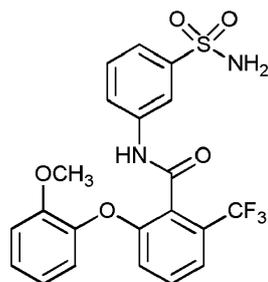


2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

50

55

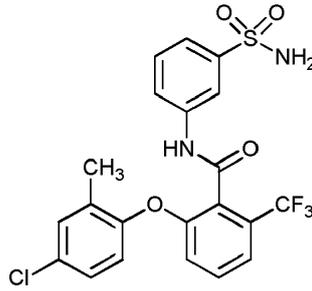
60



2-(2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida:

5

10

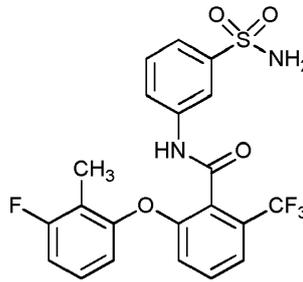


15

2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

20

25

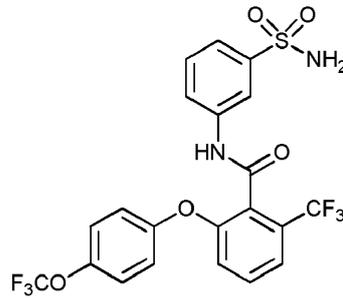


30

2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

35

40

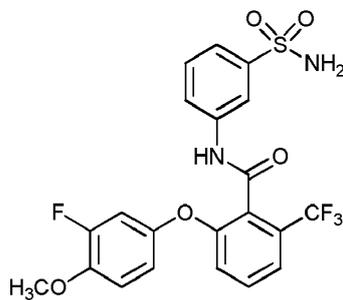


N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-6-(trifluorometil) benzamida;

45

50

55

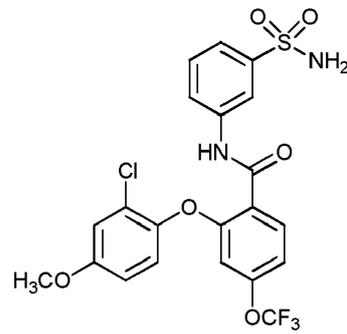


2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

60

5

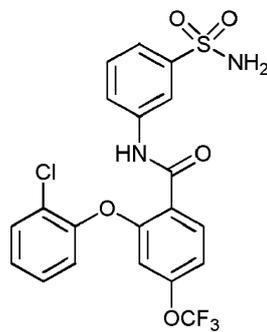
10



15 2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

20

25



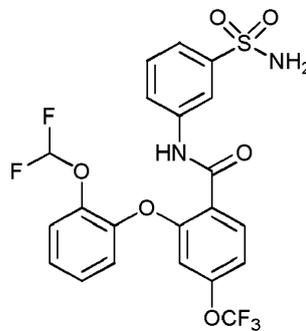
30

2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

35

40

45

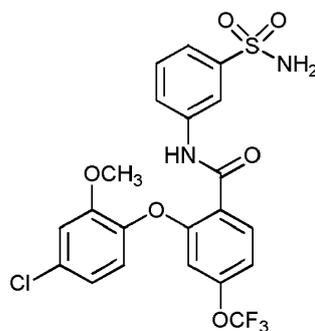


2-(2-difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

50

55

60

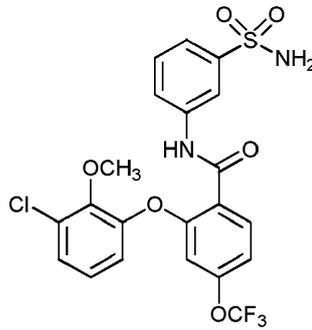


2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

5

10

15

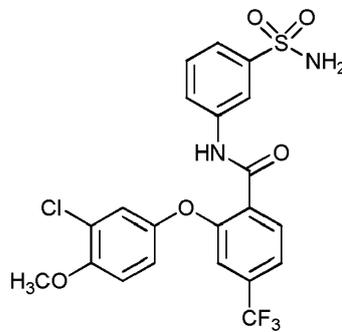


2-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida;

20

25

30

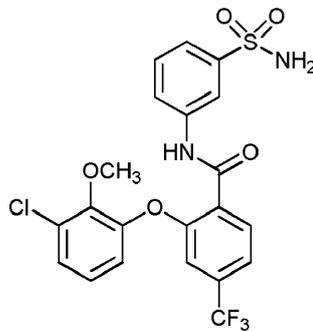


2-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

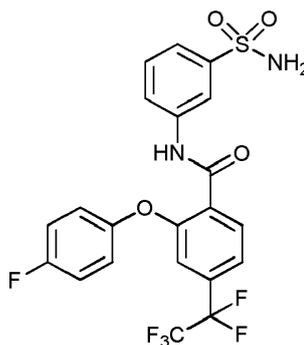


50

2-(3-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

55

60

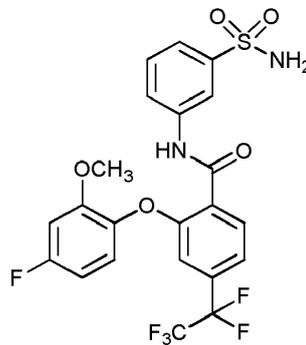


2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

5

10

15

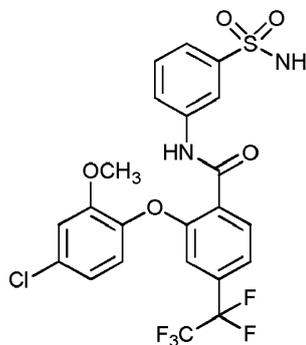


2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

30

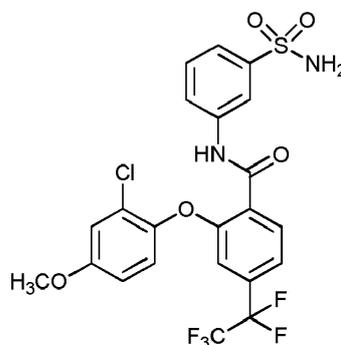


2-cloro-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

35

40

45

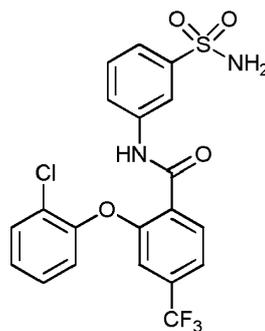


2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

55

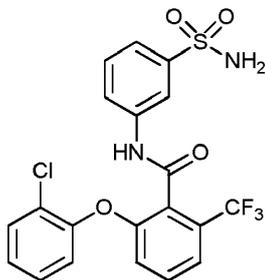
60



2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

5

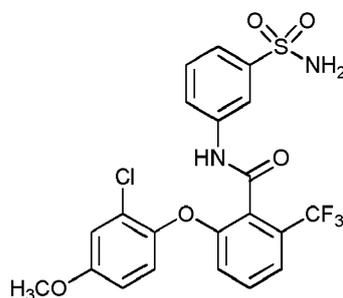
10



15 2-(2-clorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

20

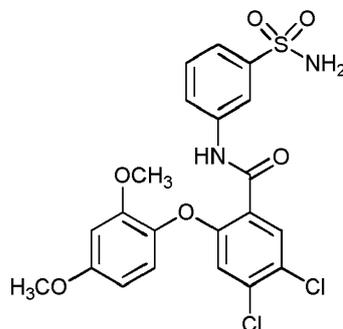
25



30 2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida;

35

40

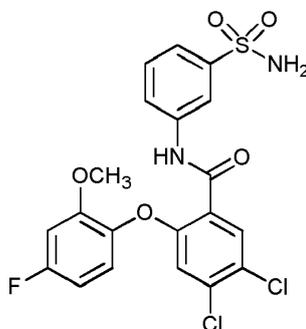


45

4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

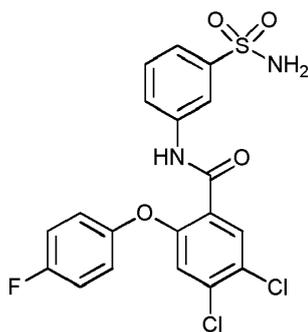
55



60

4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

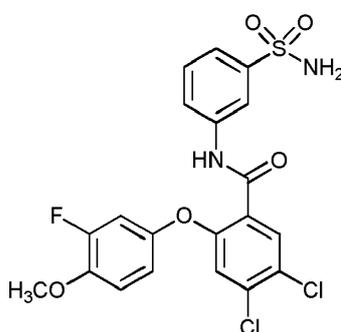
5



10

15 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

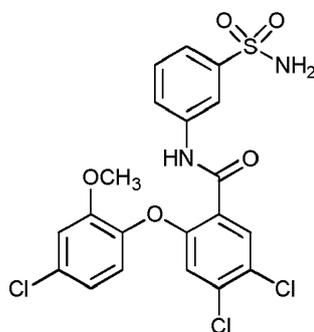


25

30

4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

35

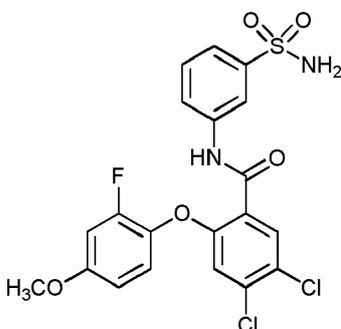


40

45

4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50



55

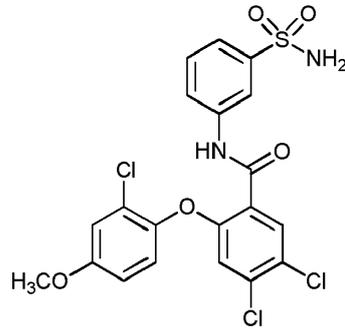
60

4,5-dicloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

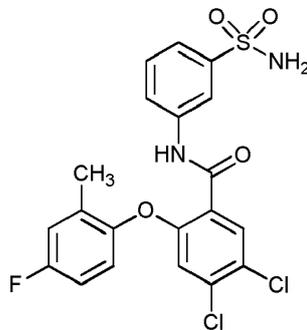


4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

30

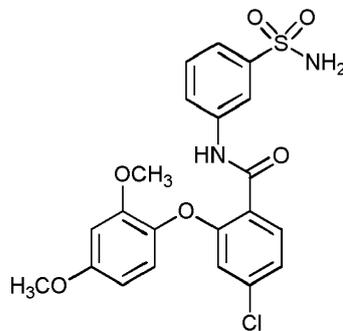


4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

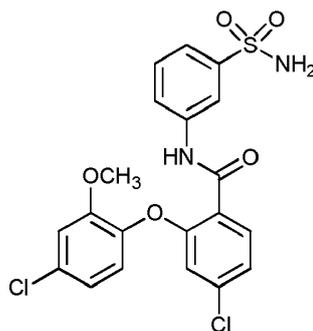


4-cloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

50

55

60

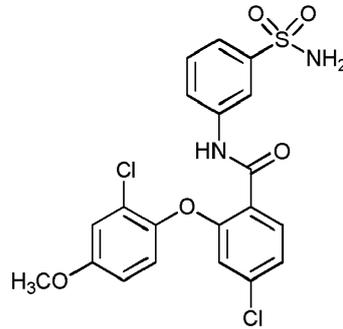


4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

5

10

15

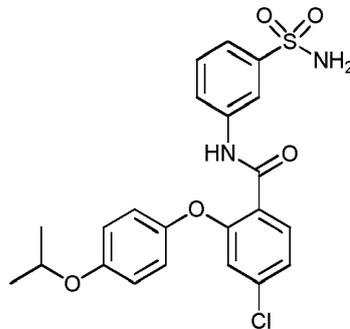


4-cloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

30

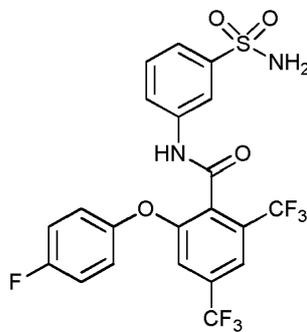


4-cloro-2-(4-isopropoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

35

40

45

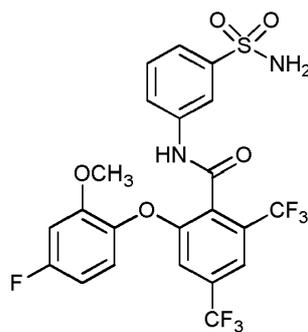


2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

50

55

60

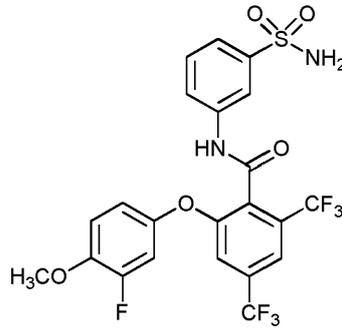


2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

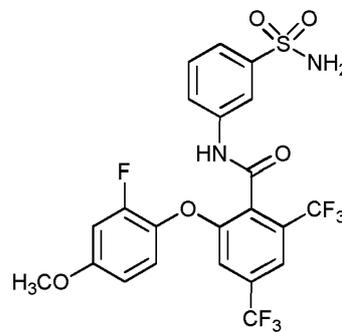


2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

20

25

30

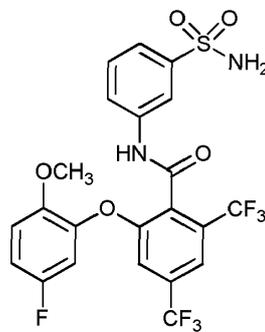


2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

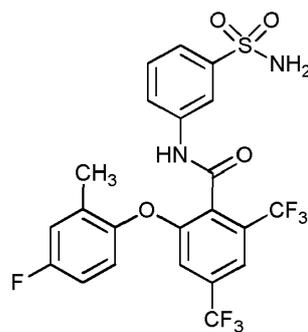


2-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

50

55

60

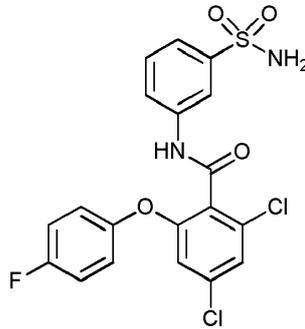


2-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

5

10

15

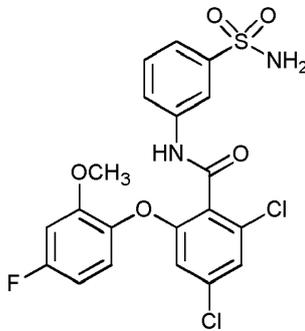


2,4-dicloro-6-(4-fluorofenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

30

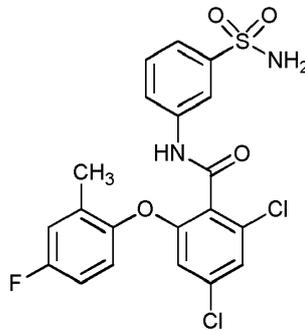


2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

35

40

45

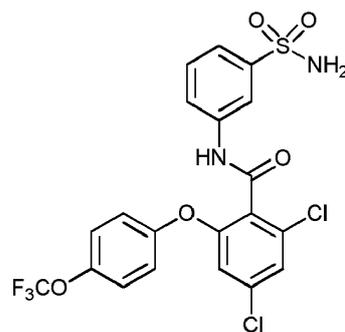


2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

50

55

60

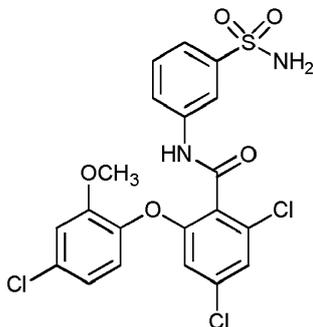


2,4-dicloro-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(4-trifluorometoxi)fenoxi)benzamida;

5

10

15

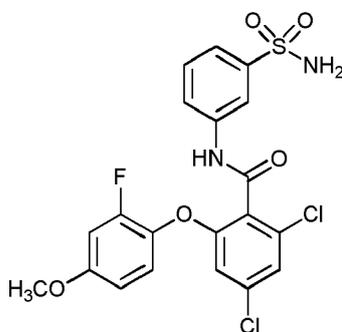


2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida;

20

25

30

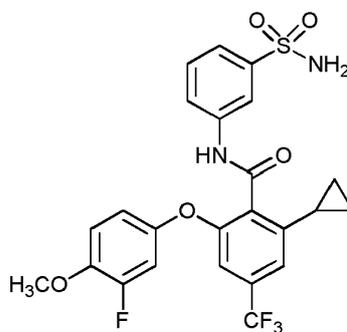


2,4-dicloro-6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida; y

35

40

45



50

2-ciclopropil-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. 5

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

60

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 para su uso en un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto, opcionalmente en el que el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12 para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca, opcionalmente:

(i) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor por enfermedad intestinal inflamatoria, dolor por enfermedad de Crohn o dolor por cistitis intersticial,

(ii) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático en el que el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor postamputación, dolor del miembro fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor del ciático; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor por daños del cordón espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica del trigémino,

(iii) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor por artrosis, dolor por lumbalgia, dolor por frío, dolor ardiente o dolor dental, opcionalmente dolor por artrosis,

(iv) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio o en el que el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide o vulvodinia, o

(v) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia.

15. El compuesto o una sal o composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en el que dicho sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes o después del tratamiento con el compuesto, sal o composición farmacéutica.