

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 481**

51 Int. Cl.:

C07D 277/52 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025809**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14767550 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2968234**

54 Título: **Moduladores del canal de sodio para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361787618 P

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

25.10.2018

73 Titular/es:

**CHROMOCELL CORPORATION (100.0%)
685 U.S. Highway One
North Brunswick, NJ 08902, US**

72 Inventor/es:

**BABICH, OLGA;
LUO, ROBERT Z.;
WANG-FISCHER, YANLIN;
PALLING, DAVID J. y
VENKATACHALAN, SRINIVASAN P.**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 687 481 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores del canal de sodio para el tratamiento del dolor

5 **1. Campo**

Se proporcionan en la presente memoria compuestos moduladores del canal de sodio, en particular compuestos moduladores de NaV1.7. En particular, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de compuestos intermedios utilizados en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden, y métodos terapéuticos que comprenden la administración de compuestos. En particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos para el tratamiento del dolor.

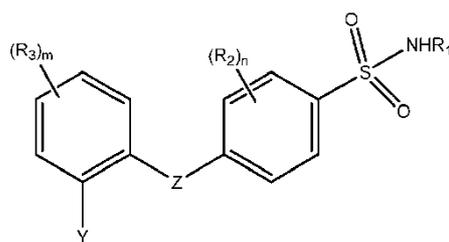
2. Antecedentes

Los canales iónicos regulados por voltaje juegan un papel crítico en la actividad eléctrica de las células neuronales y musculares. Se han identificado grandes familias de canales iónicos regulados por voltaje (p.ej., los canales de sodio). Estos canales iónicos han sido el objetivo de un importante estudio farmacológico, debido a su papel potencial en diversas afecciones patológicas. Los estudios biofísicos y farmacológicos han identificado las isoformas del canal de sodio NaV1.3, NaV1.7, NaV1.8 y NaV1.9 como particularmente importantes en la fisiopatología del dolor, en particular el dolor neuropático. Recientemente, las mutaciones de ganancia de función en SCN9A, el gen que codifica NaV1.7, se han relacionado con dos síndromes de dolor hereditarios en el ser humano, eritromelalgia hereditaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, mientras que las mutaciones de pérdida de función en SCN9A se han asociado con la insensibilidad al dolor completa. Dib-Hajj et al., *Pain Medicine* 10(7): 1260-1269 (2009) (resumen). Las afecciones de dolor afectan aproximadamente a 100 millones de adultos estadounidenses con un coste de 560-635 mil millones anuales en costes directos de tratamiento médico y pérdida de productividad. *Relieving Pain in America, National Academies Press, Washington, DC (2011)*, página 2. Desgraciadamente, las opciones de tratamiento actuales generalmente proporcionan solo un alivio parcial del dolor, y están limitadas por una dosificación inconveniente y por efectos secundarios, tales como somnolencia, ataxia, edema, malestar gastrointestinal y depresión respiratoria. Por lo tanto, son deseables nuevos compuestos para abordar las deficiencias de las opciones de tratamiento actualmente disponibles.

El documento WO 2010/079443 se refiere a derivados de sulfonamida sustituidos con heteroarilo como moduladores del canal de sodio y a su uso en el tratamiento del dolor. Los documentos WO 2012/004714, WO 2012/004743 y WO 2012/004706 se relacionan con derivados de sulfonamida como inhibidores Nav1.7 y con su uso potencial en el tratamiento del dolor.

3. Sumario

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I),



Fórmula (I)

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

45 Z es -O- o -S-;

Y es -(CH₂)₃-NR₉R₁₀

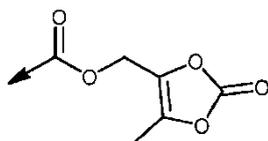
R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂);

50 R₉ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), pirazolilo o piridinilo; en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, y -NR₁₁R₁₂; en la que R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R₁₀ es R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,



-COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; o R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, y alcoxi(C₁-C₈); R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En una realización, Z es -O-.

En otra realización, R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre; o piridilo o pirimidinilo; o un tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo; o 1,2,4-tiadiazol-5-ilo; o en la que R₁ es preferiblemente tiazolilo.

En otra realización, R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

En otra realización, n es 1, 2 o 3, en particular n es 2 y/o m es 1, 2 o 3, en particular m es 1.

En otra realización, R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br, en particular -H o -Cl, más particularmente -Cl.

En otra realización, R₉ es alquilo(C₁-C₆); en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH₂, y -NH₂; o R₉ es metilo o etilo. En otra realización, R₉ está adicionalmente sustituido con -COOH.

En otra realización, R₁₀ es -H, -COMe, -COOEt; o en la que R₁₀ es preferiblemente -H.

En otra realización, R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH y -NH₂; o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂; o una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt y -NH₂; o una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular en el que la composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor en un sujeto.

En una realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto que lo necesita, en la que la cantidad efectiva es eficaz para aliviar el dolor en un sujeto, y en la que el compuesto del primer aspecto muestra una reducción en la respuesta al dolor en un ensayo de formalina en fase 1 o fase 2, o en ambas, en una dosis entre 0,1 mg/kg y 1.000 mg/kg, a una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg, o en una dosis entre 1 mg/kg a 50 mg /kg.

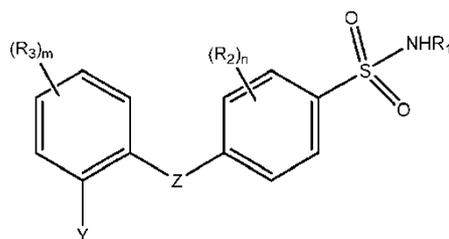
En otra realización, el dolor es dolor nociceptivo, tal como el resultante de un traumatismo físico (por ejemplo, un corte o contusión de la piel, o una quemadura química o térmica), artrosis, artritis reumatoide o tendinitis; dolor miofascial; dolor neuropático, como el asociado con ictus, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, fibromialgia o neuropatía dolorosa inducida iatrogenamente por medicamentos; o dolor mixto (es decir, dolor con componentes nociceptivos y neuropáticos); dolor visceral; cefalea (por ejemplo, cefalea migrañosa); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor de mantenimiento simpático; causalgia; atrofia de Sudeck del hueso; algoneurodistrofia; síndrome de la mano-hombro; distrofia postraumática; disfunción autónoma; dolor autoinmunitario; dolor relacionado con la inflamación; dolor relacionado con el cáncer; dolor del miembro fantasma; síndrome de fatiga crónica; dolor postoperatorio; dolor de lesión medular; dolor central post-ictus; radiculopatía; sensibilidad a la temperatura, tacto ligero o cambio de color en la piel (alodinia); dolor de afecciones hipertérmicas o hipotérmicas; y otras afecciones dolorosas (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino);

dolor crónico; o dolor agudo; en particular dolor neuropático o inflamatorio.

En otra realización, el uso da como resultado la inhibición de un canal de sodio regulado por voltaje, en particular el uso da como resultado la inhibición de NaV1.7.

5

En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos, en la que:

Z es -O- o -S-;

Y es -X-C(=O)NR₄R₅, -(CH₂)₃-NR₉R₁₀, o 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*α*]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo);

X es arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;

R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

15 R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi (C₁-C₁₂);

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₉), cicloalquilo (C₄-C₁₂) o R₄ y R₅ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

20 R₄ y R₅ no sean ninguno de los dos H; y

al menos uno de R₄ y R₅ independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R₄ y R₅ juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, y -NR₇R₈; en la que:

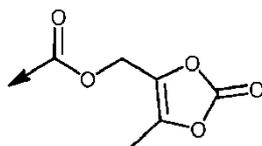
25 R₆ es alquilo(C₁-C₁₂);

R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₁₂) o R₇ y R₈ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos;

30 R₉ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), pirazolilo o piridinilo; en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁,

y -NR₁₁R₁₂; en la que R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R₁₀ es R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,



35

, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; o R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, y alcoxi(C₁-C₈);

40 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

45 En la presente memoria, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es -(CH₂)₃-NR₉R₁₀.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

50 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En una realización

particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

5 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.

10 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

15 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.

20 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ es alquilo(C₁-C₆); en los que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH₂ y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ es metilo o etilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ está adicionalmente sustituido con -COOH.

25 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H, -COMe, -COOEt. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H o -COMe. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H.

30 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.

35 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.

En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es -X-C(=O)NR₄R₅.

45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

60 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.

65 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.

5 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es heteroarilo de 5 o 6 elementos. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es piridilo o pirimidinilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es piridilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₄ es H y R₅ es alquilo(C₁-C₉).

10 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆ y -CONR₇R₈.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₆ es alquilo(C₁-C₆).

15 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con -CO₂H.

20 En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-ilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.

En una realización determinada, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto es:

50 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico,
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico,
 55 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 Ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico,
 Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico,
 Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-3-carboxílico,
 Ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 60 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de metilo,
 Ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico,
 65 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanamida,
 Ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético,

Ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida,
 5 Ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-carboxílico; o
 una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En un caso determinado, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto es

10 Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,
 Ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico,
 Ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico,
 15 Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 Ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 Ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,
 Ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 20 Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto es ácido 3-((3-(2-(
 25 (4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico; o una sal
 farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto es

30 Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,
 Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, o
 Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

35 En el contexto de la invención, las referencias a métodos de tratamiento y métodos de prevención se deben
 entender como referencias a los compuestos y composiciones de la invención para su uso en dichos métodos como
 se define a continuación. En consecuencia, los aspectos y las realizaciones relacionadas con los métodos se deben
 entender como los relacionados con un compuesto o composición para su uso en el sentido anterior.

40 Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor neuropático que comprenden
 administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una
 sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

45 Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor que comprenden el uso de un
 compuesto de Fórmula (I), como un inhibidor del canal de sodio regulado por voltaje. En una realización particular,
 los métodos son aquellos en los que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio. En una realización
 particular, los métodos son aquellos en los que el canal de sodio regulado por voltaje es NaV1.7.

50 Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula
 (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, las composiciones farmacéuticas son
 aquellas en las que la composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.

55 Se proporcionan en la presente memoria métodos para la prevención o el tratamiento del dolor en un sujeto, en el
 que el método comprende administrar al sujeto que necesita tal prevención o tratamiento una cantidad
 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En una realización particular, los métodos son aquellos en
 los que la cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para aliviar el dolor en un sujeto, en el que el compuesto de
 Fórmula (I) muestra una reducción en la respuesta al dolor en el Ensayo de formalina (en fase 1 o fase 2, o ambas)
 (ver Sección 5.1.2) a una dosis entre 0,1 mg/kg y 1.000 mg/kg, a una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg, a una dosis
 60 entre 1 mg/kg a 50 mg/kg, o en un dosis de 5 mg/kg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I)
 proporcionado en la presente muestra una reducción en la respuesta al dolor en el Ensayo de formalina (en la fase 1
 o fase 2, o ambas) en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100
 %, o por intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 %, o 20-40
 %) con respecto a un control de vehículo. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el dolor
 65 es dolor nociceptivo, tal como el resultante de un traumatismo físico (por ejemplo, un corte o contusión de la piel, o
 una quemadura química o térmica), artrosis, artritis reumatoide o tendinitis; dolor miofascial; dolor neuropático, como
 el asociado con ictus, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino,
 fibromialgia o neuropatía dolorosa inducida iatrogenamente por medicamentos; o dolor mixto (es decir, dolor con

componentes nociceptivos y neuropáticos); dolor visceral; cefalea (por ejemplo, cefalea migrañosa); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor de mantenimiento simpático; causalgia; atrofia de Sudeck del hueso; algoneurodistrofia; síndrome de la mano-hombro; distrofia postraumática; disfunción autónoma; dolor autoinmunitario; dolor relacionado con la inflamación; dolor relacionado con el cáncer; dolor del miembro fantasma; síndrome de fatiga crónica; dolor postoperatorio; dolor de lesión medular; dolor central post-ictus; radiculopatía; sensibilidad a la temperatura, tacto ligero o cambio de color en la piel (alodinia); dolor de afecciones hipertérmicas o hipotérmicas; y otras afecciones dolorosas (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino); dolor crónico; o dolor agudo.

Se proporcionan en la presente memoria métodos que modulan la actividad de un canal de sodio regulado por voltaje, en los que el método comprende poner en contacto una célula que expresa el canal de sodio regulado por voltaje con un compuesto de Fórmula (I). En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el canal de sodio regulado por voltaje es NaV1.7. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el método da como resultado la inhibición del canal de sodio regulado por voltaje.

4. Descripción detallada

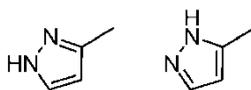
4.1 Definiciones

Un "Compuesto" o "Compuestos" como se usa en la presente memoria comprende un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (Ia), un compuesto de Fórmula (Ib), un compuesto de Fórmula (Ic), un compuesto de Fórmula (Id), un compuesto enumerado en la Tabla 1, o un compuesto enumerado en la Tabla 2.

Una "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base farmacéuticamente aceptable no tóxico que incluye un ácido inorgánico y una base y un ácido orgánico y una base. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos inhibidores incluyen, pero no se limitan a sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenesulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, ácido bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Otros son bien conocidos en la técnica son, ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Un "estereoisómero" o "forma estereoisómera" se refiere a un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos. Todas estas formas isómeras están incluidas dentro de las realizaciones descritas en la presente memoria, incluidas las mezclas de las mismas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas, están abarcados por las realizaciones divulgadas en la presente memoria. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular se pueden usar en los métodos y las composiciones divulgados en la presente memoria. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver asimétricamente usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Ver, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

"Tautómeros" se refiere a formas isómeras de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isómeras dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isómeras, que se denominan tautómeros entre sí:



Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería y todos los tautómeros de los compuestos proporcionados en la presente memorias están dentro del alcance de la presente divulgación.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo simple (p.ej., fenilo) o anillos condensados múltiples (p.ej., naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Arilos particulares incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y similares.

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en el que el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, y en otros de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (p.ej., 1,2,4-tiadiazolilo), pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolpiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, grupos 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un "heterociclo parcialmente insaturado o aromático" es un sistema de anillo parcialmente insaturado o aromático que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en el que el resto de los átomos son átomos de carbono. Si el "heterociclo parcialmente insaturado o aromático" es un heterociclo aromático, entonces el heterociclo aromático es un "heteroarilo" como se definió anteriormente. En una realización, el heterociclo parcialmente insaturado o aromático es un heterociclo de 5 o 6 elementos parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de heterociclos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo y 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo.

Un grupo "heterocicloalquilo" es un cicloalquilo no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, (1,4)-dioxanilo y (1,3)-dioxolanilo. Los heterocicloalquilos también se pueden unir en cualquier átomo del anillo (es decir., en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). En una realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 o 6 elementos.

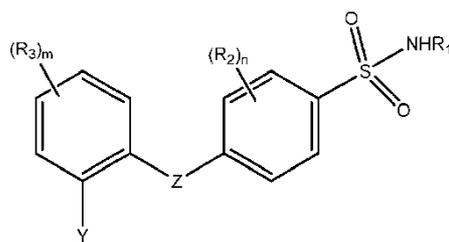
Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo y -*n*-hexilo; mientras que los alquilos ramificados incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*terc*-butilo, -*iso*-pentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado de 3 a 12 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o en puente. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 4 a 12 elementos de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo varía, por ejemplo, de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de anillo múltiples o en puente tales como adamantilo y similares.

Un "sujeto que lo necesita" se refiere a un mamífero (p.ej., humano, perro, caballo o gato) que necesitan tratamiento con cualquier método proporcionado en la presente memoria.

4.2 Compuestos

En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos, en la que:

Z es -O- o -S-;

5 Y es -X-C(=O)NR₄R₅, -(CH₂)₃-NR₉R₁₀, o 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*α*]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo);

X es arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;

R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi (C₁-C₁₂);

10 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₉), cicloalquilo (C₄-C₁₂) o R₄ y R₅ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R₄ y R₅ no sean ninguno de los dos H; y

15 al menos uno de R₄ y R₅ independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R₄ y R₅ juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, y -NR₇R₈; en la que:

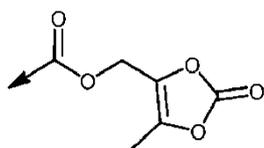
R₆ es alquilo(C₁-C₁₂);

20 R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₁₂) o R₇ y R₈ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos;

R₉ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), pirazolilo o piridinilo; en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁,

25 y -NR₁₁R₁₂; en la que R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R₁₀ es R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,



30 , -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; o R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, y alcoxi(C₁-C₈);

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

35 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es -(CH₂)₃-NR₉R₁₀.

40 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

45 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

50 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

- En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.
- 5 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.
- En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.
- 10 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.
- En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ es alquilo(C₁-C₆); en el que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH₂ y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ es metilo o etilo En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ está adicionalmente sustituido con -COOH.
- 15 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H, -COMe, -COOEt. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H o -COMe. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁₀ es -H.
- 20 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.
- 25 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.
- 30 En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es -X-C(=O)NR₄R₅.
- 35 En casos particulares, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.
- 40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.
- 45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.
- 50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.
- 55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.
- 60 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.
- 65 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es heteroarilo de 5 o 6 elementos. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es piridilo o pirimidinilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que X es piridilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₄ es H y R₅ es alquilo(C₁-C₉).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆ y -CONR₇R₈.

5 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₆ es alquilo (C₁-C₆) alquilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con -CO₂H.

10 En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-ilo.

15 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que n es 2.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que Z es -O-.

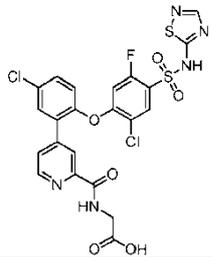
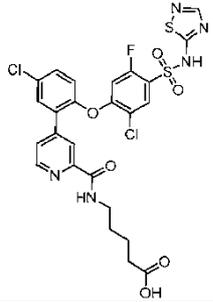
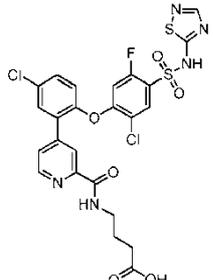
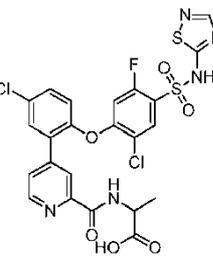
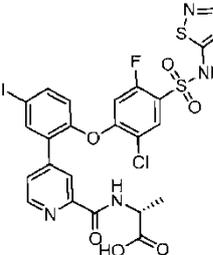
35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

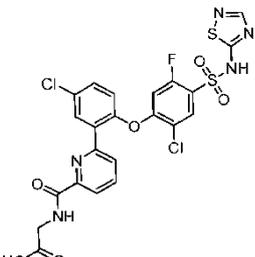
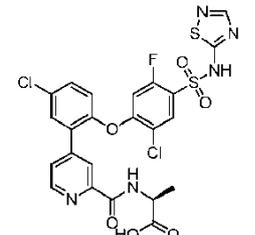
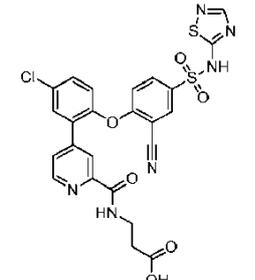
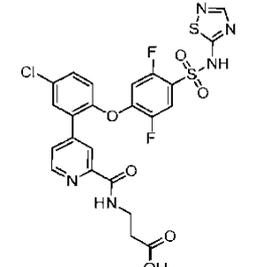
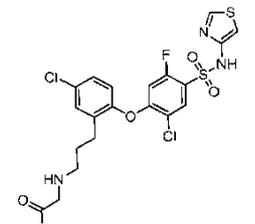
40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que m es 1.

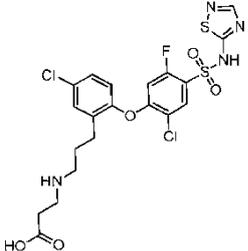
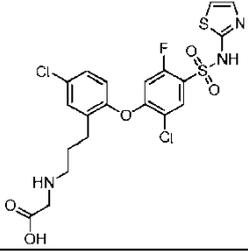
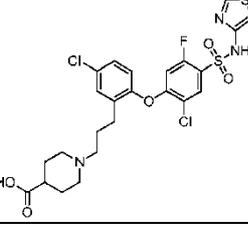
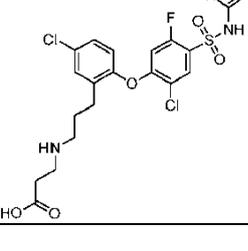
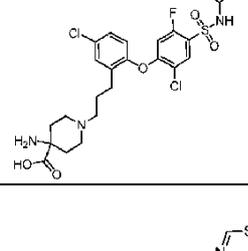
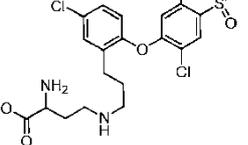
45 En un determinado caso, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

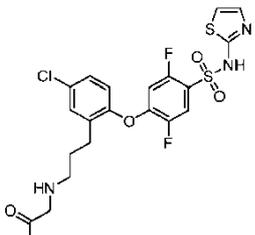
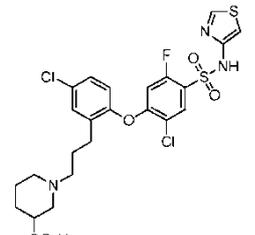
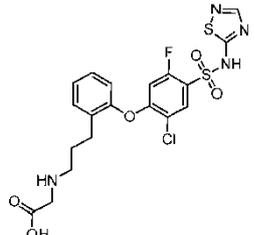
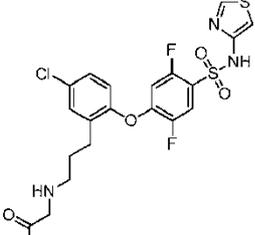
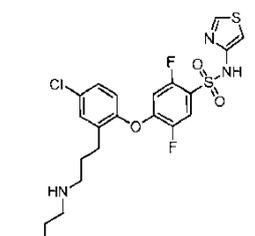
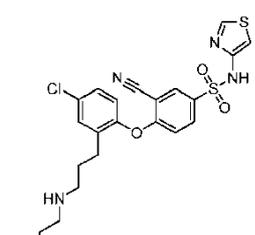
Tabla 1

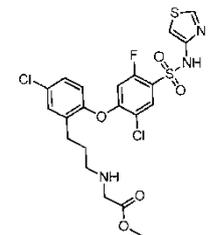
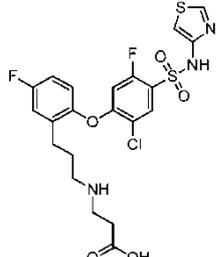
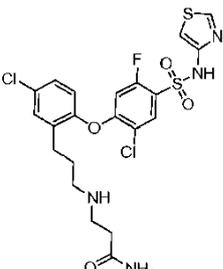
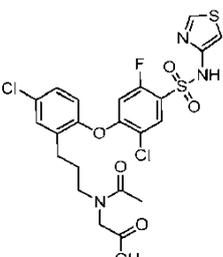
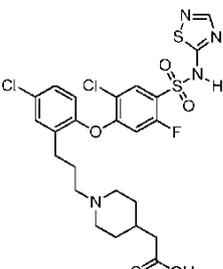
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
1		Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

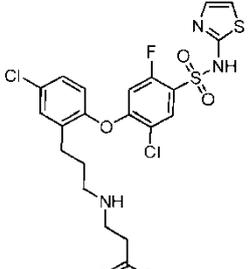
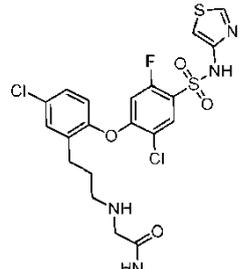
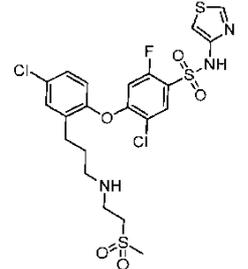
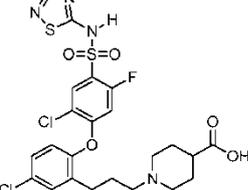
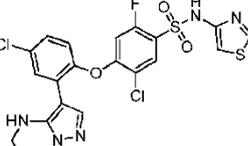
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
2		Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético
3		Ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico
4		Ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico
5		Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
6		Ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
7		<p>Ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético</p>
8		<p>Ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico</p>
9		<p>Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico</p>
10		<p>Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico</p>
11		<p>Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenil)propil)amino)acético</p>

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
12		Ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico
13		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-yl)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
14		Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-yl)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico
15		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-yl)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico
16		Ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-yl)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico
17		Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-yl)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
18		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
19		Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-3-carboxílico
20		Ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético
21		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
22		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico
23		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
24		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de metilo
25		Ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico
26		3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanamida
27		Ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético
28		Ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético

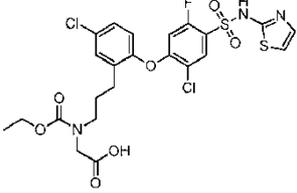
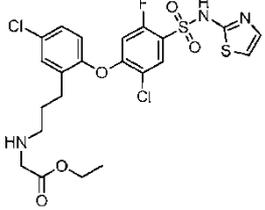
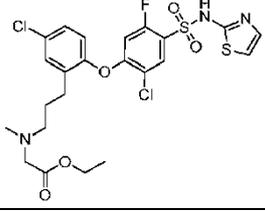
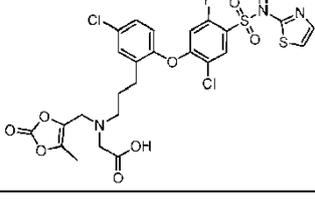
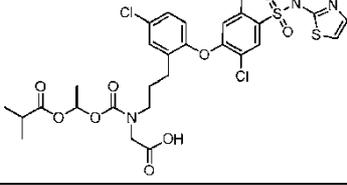
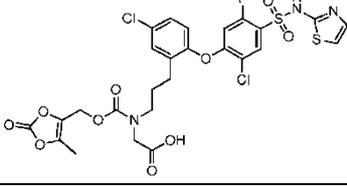
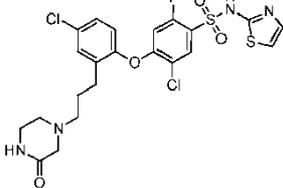
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
29		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico
30		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida
31		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonyl)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida
32		Ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-carboxílico
33		5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida

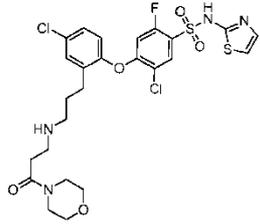
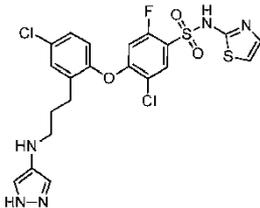
* Nombres químicos generados automáticamente con ChemDraw Ultra, Versión 12.0.

En una determinada realización, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de los compuestos 11 a 32 en la Tabla 1 o una sal o forma tautómera farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En una determinada realización, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos

Tabla 2

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre químico*
34		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(etoxicarb onil)amino)acético
35		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de etilo
36		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(metil)ami no)acetato de etilo
37		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)amino)acético
38		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil((1-(isobutiriloxy)etoxi)carbonil)amino)acético
39		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)acético
40		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre químico*
41		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolin-3-oxopropil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida
42		4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

* Nombres químicos generados automáticamente con ChemDraw Ultra, Versión 12.0.

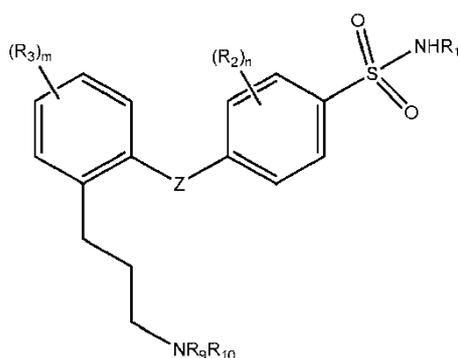
Para las propuestas de esta divulgación, la Tabla 1 y la Tabla 2 sirven para definir que una estructura particular está asociada con un nombre particular. Siempre que se mencione un nombre particular en esta divulgación o en las reivindicaciones, la estructura química asociada con ese nombre particular será la estructura identificada en la Tabla 1 o la Tabla 2.

En una determinada realización, el compuesto de Fórmula (I) es el ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que el compuesto es

Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético, ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, o Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

Además, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (Ia),



Fórmula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo, en la que: Z es -O- o -S-;

R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

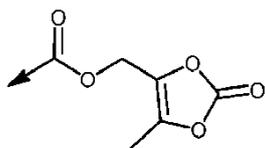
R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂);

R₉ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), pirazolilo o piridinilo; en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁,

y -NR₁₁R₁₂; en la que R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R₁₀ es R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,



, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; o R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, y alcoxi(C₁-C₈);

5 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

10 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

15 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

20 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

25 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que n es 2.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que Z es -O-.

30 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

35 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que m es 1.

40 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ es alquilo(C₁-C₆); en el que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH₂ y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ es metilo o etilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ está adicionalmente sustituido con -COOH.

45 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁₀ es -H, -COMe, -COOEt. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁₀ es -H o -COMe. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₁₀ es -H.

50 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.

55 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt, y -NH₂. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R₉ y R₁₀ juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.

60 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) se seleccionan del grupo que consiste en

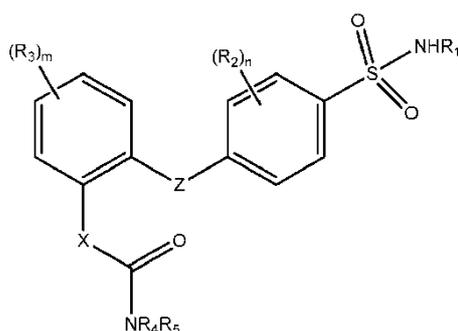
Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
Ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico,

- Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)liperidin-4-carboxílico,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 5 Ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)liperidin-4-carboxílico,
 Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico,
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)liperidin-3-carboxílico,
 Ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 10 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de metilo,
 Ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico,
 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanamida,
 15 Ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético,
 Ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)liperidin-4-il)acético,
 Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida, y
 20 Ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)liperidina-4-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) se seleccionan del grupo que comprende

- 25 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(etoxicarbonil)amino)acético,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de etilo,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(metil)amino)acetato de etilo,
 30 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)amino)acético,
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil((1-(isobutirilo)etoxi)carbonil)amino)acético,
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)acético,
 35 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolin-3-oxopropil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida, y
 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

40 En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmula (Ib),



Fórmula (Ib)

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

- Z es -O- o -S-;
 45 X es arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;
 R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;
 R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;
 R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂);
 50 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₉), cicloalquilo(C₄-C₁₂) o R₄ y R₅ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R₄ y R₅ no sean ninguno de los dos H; y
 al menos uno de R₄ y R₅ independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R₄ y R₅ juntos

esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, y $-\text{NR}_7\text{R}_8$; en la que:

R_6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_{12}$);

5 R_7 y R_8 son cada uno independientemente H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) o R_7 y R_8 forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

10 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es piridilo o pirimidinilo.

15 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_1 es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_2 es independientemente en cada ocurrencia $-\text{F}$ o $-\text{Cl}$.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que n es 2.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que Z es $-\text{O}-$.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_3 es independientemente en cada ocurrencia $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ o $-\text{Br}$. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_3 es $-\text{H}$ o $-\text{Cl}$. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_3 es $-\text{Cl}$.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que m es 1.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que X es heteroarilo de 5 o 6 elementos. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que X es piridilo o pirimidinilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que X es piridilo.

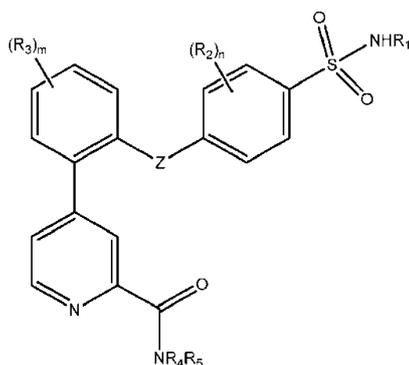
40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_4 es H y R_5 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_9$).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_5 es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$ y $-\text{CONR}_7\text{R}_8$.

45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R_5 es metilo o etilo, sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$.

50 En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmula (Ic),



Fórmula (Ic)

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

Z es -O- o -S-;

R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

5 R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂);

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₉), cicloalquilo(C₄-C₁₂) o R₄ y R₅ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R₄ y R₅ no sean ninguno de los dos H; y

10 al menos uno de R₄ y R₅ independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R₄ y R₅ juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, y -NR₇R₈; en la que:

R₆ es alquilo(C₁-C₁₂);

15 R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁-C₁₂) o R₇ y R₈ forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que n es 2.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que Z es -O-.

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

45 un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que m es 1.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que X es heteroarilo de 5 o 6 elementos. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que X es piridilo o pirimidinilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que X es piridilo.

50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₄ es H y R₅ es alquilo(C₁-C₉).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R₆ y -CONR₇R₈.

55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₆ es alquilo(C₁-C₆).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R₅ es metilo o etilo, sustituido con -CO₂H.

60 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) se seleccionan del grupo que consiste en

Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

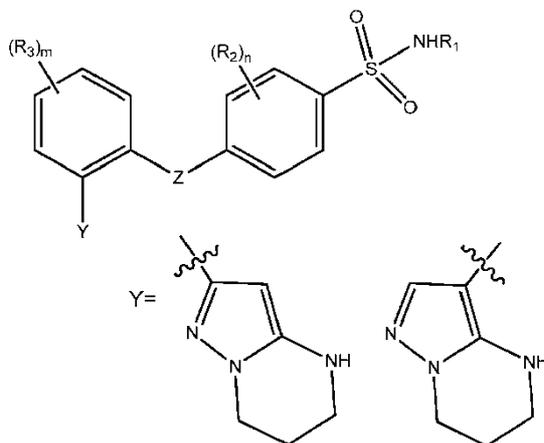
Ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico,

65 Ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico,

Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

5 Ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, Ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, y Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmula (Id),



Fórmula (Id)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos, en la que:
 Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo);
 Z es -O- o -S-;
 R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;
 15 R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;
 R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂) y
 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

20 En un caso determinado, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-ilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es piridilo o pirimidinilo.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₁ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que n es 2.

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que Z es -O-.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₃ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₃ es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R₃ es -Cl.

45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que m es 1.

En un caso particular, el compuesto de Fórmula (Id) es 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

5 También debe observarse que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o puede estar isotópicamente enriquecido, como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en la presente memoria, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la de la composición isotópica natural de ese átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p.ej., agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación; reactivos de investigación, p.ej., reactivos para ensayos de unión; y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para estudios de imagen *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos como se describen en la presente memoria, sean radiactivos o no, se pretende que estén abarcados dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan isotópologos de los compuestos, por ejemplo, los isotópologos son compuestos enriquecidos con deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria modula la actividad de un canal de iones sodio, tal como un canal de iones sodio regulado por voltaje. En realizaciones más específicas, dicho canal de iones sodio regulado por voltaje es NaV1.7 (cuya subunidad alfa está codificada por el gen SCN9A humano).

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria reduce el flujo de ion sodio a través de NaV1.7 en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 %, o en los intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 % o 20-40 %) con relación al canal activado en ausencia del compuesto.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria aumenta el flujo de iones sodio a través de NaV 1.7 en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 250 %, 500 %, 750 % o 1000 %, o en los intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 % o 20-40 %) con relación al canal activado en ausencia del compuesto.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, desensibiliza la respuesta de NaV1.7 al cambio en el potencial de membrana de manera que el canal requiere al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, o los intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 %, o 20-40 %) mayor cambio en el potencial de membrana para ser activado con relación al canal en ausencia del compuesto.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria sensibiliza la respuesta de NaV1.7 al cambio en el potencial de membrana de manera que el canal requiere al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, o intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 %, o 20-40 %) menor cambio en el potencial de membrana para ser activado con relación al canal en ausencia del compuesto.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, afecta a un canal de iones sodio regulado por voltaje, p.ej., NaV1.7, en uno o más de los siguientes estados: desactivado (cerrado), activado (abierto) o inactivado (cerrado).

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, afecta a la activación, inactivación o desactivación de un canal de iones sodio regulado por voltaje, p.ej., NaV1.7.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria modula NaV1.7 específicamente, es decir., el compuesto modula NaV1.7 en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 250 %, 500 %, 750 % o 1000 % un grado más alto que otro canal de iones sodio regulado por voltaje (como NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8 y/o NaV 1.9), o en mayor grado entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 % o 20-40 %) que otro canal de sodio regulado por voltaje.

Cualquier ensayo conocido por el experto en la materia se puede usar para probar el efecto de un compuesto proporcionado en la presente memoria en un canal de iones sodio regulado por voltaje. En ciertos casos, se usa un ensayo de cultivo celular, en el que el canal de iones sodio regulado por voltaje se expresa recombinantemente en las células cultivadas. En ciertos casos más específicos, la subunidad alfa del canal de iones sodio regulado por voltaje se expresa pero no se expresan recombinantemente proteínas accesorias en la misma célula. En un caso

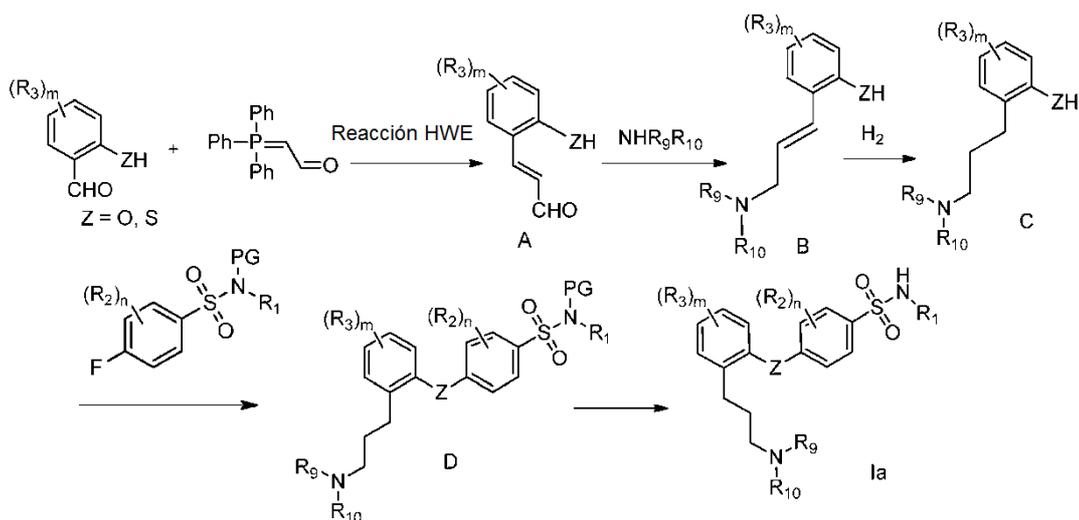
específico, SCN9A y SCN9B1 y SCN9B2 se expresan conjuntamente en la misma célula. En otros casos, se expresa la subunidad alfa del canal de iones sodio regulado por voltaje y al menos una proteína accesoria (p.ej., una subunidad beta) se coexpresa en la misma célula.

- 5 En ciertos casos, se puede usar un ensayo de potencial de membrana FDSS para probar la actividad del canal de iones sodio regulado por voltaje (consulte más adelante la sección titulada "Ensayo *in vitro* Potencial de membrana FDSS"). En otros casos, el potencial de membrana se mide directamente. En ciertos casos, la corriente que pasa a través de un canal de iones sodio regulado por voltaje se prueba usando el método de pinzamiento de parche.

10 4.3 Métodos para la preparación de los compuestos

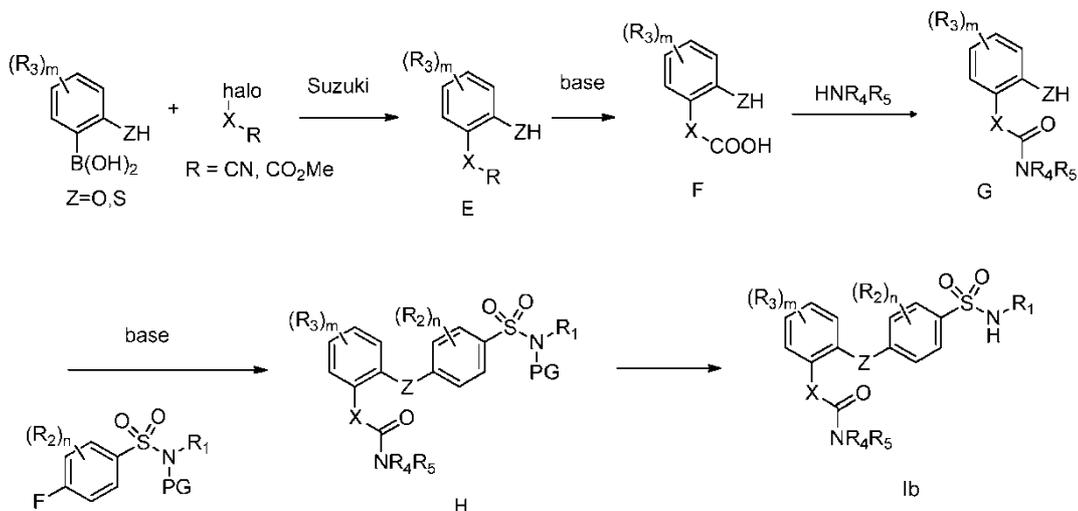
Un compuesto de Fórmula (1a) puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema sintético 1. Se hace reaccionar un 2-hidroxibenzaldehído o 2-mercaptobenzaldehído R_3 sustituido en condiciones de Horner-Wadsworth-Emmons ("HWE") con formilmetileno-trifenilfosforano para dar un aldehído α , β -insaturado, Intermedio A. El Intermedio A reacciona con $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$ en condiciones de aminación reductiva usando, por ejemplo, borohidruro de sodio, para dar el Intermedio B. El Intermedio B se reduce a continuación para dar el Intermedio C usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio sobre carbono. El Intermedio C se hace reaccionar con una fenilsulfonamida fluoro sustituida, en la que el nitrógeno de la sulfonamida está opcionalmente protegido por un grupo ("PG"), tal como terc-butoxicarbonilo ("BOC") o 2,4-dimetoxibencilo, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para dar el Intermedio D. La desprotección del grupo sulfonamida del Intermedio D usando, por ejemplo, ácido clorhídrico, da un compuesto de Fórmula (1a).

Esquema 1



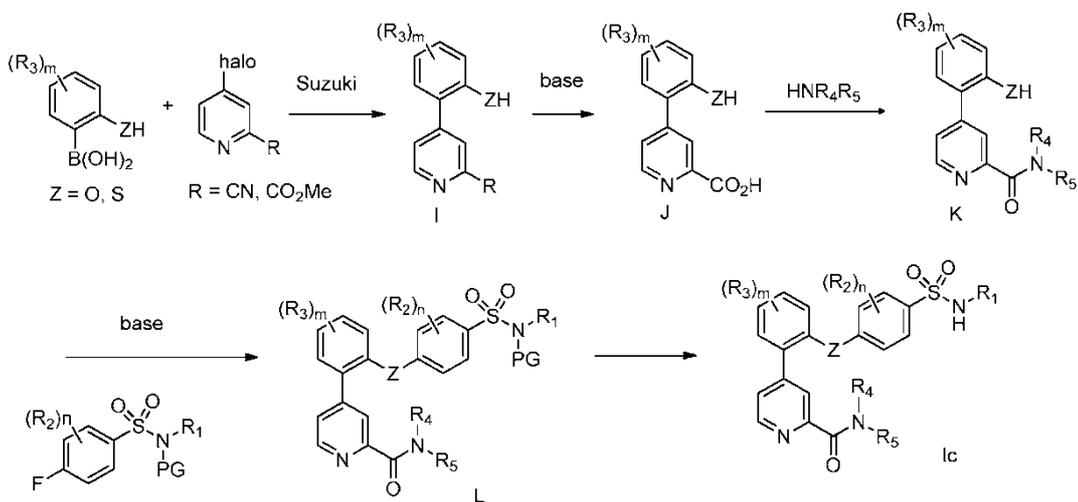
- 25 Un compuesto de Fórmula (1b) se puede preparar de acuerdo con el Esquema sintético 2. Un acoplamiento de Suzuki entre un ácido 2-hidroxi-borónico o ácido 2-mercapto-borónico R_3 sustituido y derivado de X, en la que X es, por ejemplo, un arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) arilo o heteroarilo de 5 o 6 elementos, tal como un 4-halo-picolinonitrilo o un éster 4-halo-picolínico (p.ej., un picolinato de metilo), en el que el sustituyente halo es, por ejemplo, un sustituyente cloro o bromo, proporciona el Intermedio E. El Intermedio E se hace reaccionar con una base, tal como hidróxido de potasio, para dar el Intermedio F. El Intermedio F reacciona con NHR_4R_5 para formar el Intermedio G amida usando, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") y 1-hidroxi-1H-benzotriazol ("HOBt"). El intermedio G se hace reaccionar con una fenilsulfonamida fluoro-sustituida, en la que el nitrógeno de la sulfonamida está opcionalmente protegido por un grupo, tal como BOC o 2,4-dimetoxibencilo, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para dar lugar al Intermedio H. La desprotección del grupo sulfonamida del Intermedio H usando, por ejemplo, ácido clorhídrico, da un compuesto de Fórmula (1b).
- 30
- 35

Esquema 2



5 Un compuesto de Fórmula (Ic) se puede preparar de acuerdo con el Esquema sintético 3. Un acoplamiento de Suzuki entre un ácido 2-hidroxi-borónico o ácido 2-mercapto-borónico R_3 sustituido un y derivado de piridina, tal como un 4-halo-picolinonitrilo o un éster 4-halo-picolínico (p.ej., un picolinato de metilo), en el que el sustituyente halo es, por ejemplo, un sustituyente cloro o bromo, proporciona el intermedio I. El intermedio I se hace reaccionar con una base, tal como hidróxido de potasio, para dar el Intermedio J. El intermedio J reacciona con NHR_4R_5 para formar el Intermedio K amida usando, por ejemplo, EDC y HOBt. El intermedio K se hace reaccionar con una fenilsulfonamida sustituida con fluoro, en la que el nitrógeno de la sulfonamida está opcionalmente protegido por un grupo, tal como BOC o 2,4-dimetoxibencilo, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para dar el Intermedio L. La desprotección del grupo sulfonamida del Intermedio L usando, por ejemplo, ácido clorhídrico, da un compuesto de Fórmula (Ic).

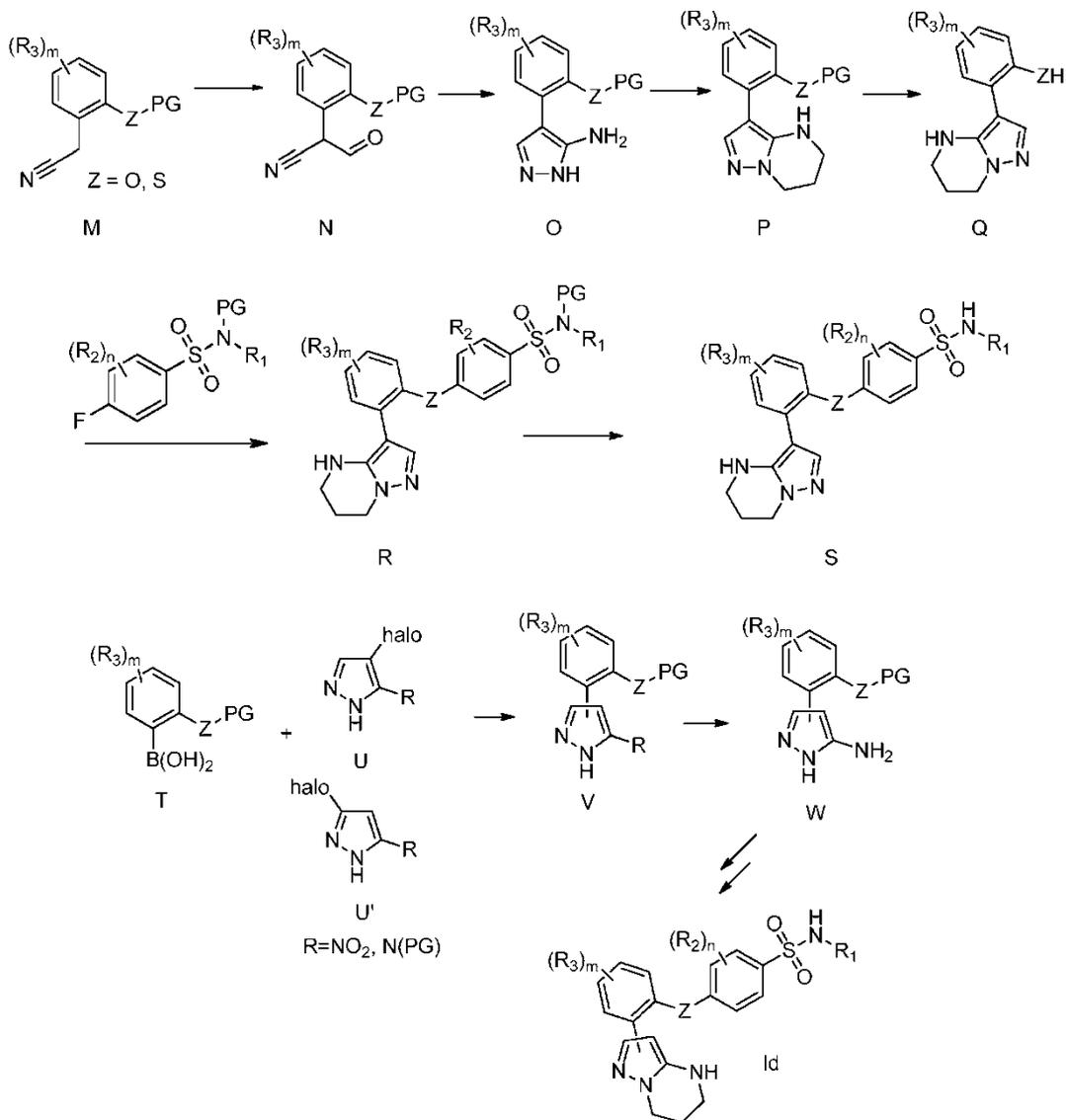
Esquema 3



15 Un compuesto de Fórmula (Id) puede prepararse de acuerdo con el Esquema sintético 4. El derivado de fenilacetónitrilo M con un grupo hidroxilo o tior protegido, tal como un grupo hidroxilo protegido con metilo, es decir, un grupo -OMe se formula usando, por ejemplo, formiato de Na/etilo o formiato de NaOEt/etilo para dar el Intermedio N. El N intermedio reacciona con hidrazina para proporcionar el Intermedio O. El Intermedio O reacciona con dihaloalcanos, tales como 1,3-dibromopropano, en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de NaH o Cs_2CO_3 , para dar el Intermedio P. El Intermedio P, después de la desprotección del fenol o tior, por ejemplo, haciendo reaccionar un grupo hidroxilo protegido con metilo con BBR_3 , puede experimentar la misma secuencia sintética que la descrita en el Esquema 1, Esquema 2 o Esquema 3 para dar el compuesto S, que es un compuesto de Fórmula (Id). Además, el Intermedio W, que se desprotege y se somete a los procedimientos descritos y mencionados en este párrafo para dar compuestos de Fórmula (Id), puede obtenerse de la siguiente manera: el Intermedio T se hace reaccionar en condiciones de Suzuki en presencia de una base y un catalizador de paladio con el Intermedio U o U', en la que R del Intermedio U o U' es un grupo nitro o un grupo amino adecuadamente

protegido, para dar el Intermedio V. El Intermedio V se somete a condiciones que reducen el grupo nitro a un grupo amino o desprotección del nitrógeno para liberar un grupo amino, como el zinc en ácido acético o hidrógeno y níquel Raney para dar el Intermedio W.

Esquema 4



5

4.4 Métodos de uso

10 La invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención del dolor, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la invención, es decir, un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención, conociéndose dicho compuesto también como un compuesto de Fórmula (Ia); o una sal farmacéuticamente aceptable o forma tautómera del mismo.

15 Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento o la prevención del dolor en un sujeto que lo necesite, en el que los métodos comprenden administrar al paciente que necesita dicho tratamiento o prevención un compuesto proporcionado en la presente memoria (es decir, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (Ia), un compuesto de Fórmula (Ib), un compuesto de Fórmula (Ic), un compuesto de Fórmula (Id), un compuesto enumerado en la Tabla 1, o un compuesto enumerado en la Tabla 2).

20 Se proporcionan en la presente memoria métodos para controlar el dolor que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor neuropático que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

5 Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor que comprenden el uso de un Compuesto, como un inhibidor del canal de sodio regulado por voltaje. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el canal de sodio regulado por voltaje es NaV1.7.

10 Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento de un trastorno asociado a la disfunción de NaV1.7 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

15 Se proporcionan en la presente memoria métodos para la prevención o el tratamiento del dolor en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto que necesita tal prevención o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es eficaz para aliviar el dolor en un sujeto, en el que el compuesto muestra una reducción en la respuesta al dolor en el Ensayo de formalina (en fase 1 o fase 2, o ambos) (ver Sección 5.1.2) a una dosis entre 0,1 mg/kg y 1.000 mg/kg, a una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg, a una dosis entre 1 mg/kg a 50 mg/kg, o en una dosis de 5 mg/kg. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria muestra una reducción en la respuesta al dolor en el Ensayo de formalina (en la fase 1 o fase 2, o ambas) en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 %, o en los intervalos entre cualquiera de los porcentajes citados (p.ej., 10-20 %, 10-30 %, 10-40 %, 20-30 % o 20-40 %) con respecto a un control de vehículo. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el dolor es el dolor es dolor nociceptivo, tal como el resultante de un traumatismo físico (por ejemplo, un corte o contusión de la piel, o una quemadura química o térmica), artrosis, artritis reumatoide o tendinitis; dolor miofascial; dolor neuropático, como el asociado con ictus, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, fibromialgia o neuropatía dolorosa inducida iatrógenamente por medicamentos; o dolor mixto (es decir, dolor con componentes nociceptivos y neuropáticos); dolor visceral; cefalea (por ejemplo, cefalea migrañosa);
 20 CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor de mantenimiento simpático; causalgia; atrofia de Sudeck del hueso; algoneurodistrofia; síndrome de la mano-hombro; distrofia postraumática; disfunción autónoma; dolor autoinmunitario; dolor relacionado con la inflamación; dolor relacionado con el cáncer; dolor del miembro fantasma; síndrome de fatiga crónica; dolor postoperatorio; dolor de lesión medular; dolor central post-ictus; radiculopatía; sensibilidad a la temperatura, tacto ligero o cambio de color en la piel (alodinia); dolor de afecciones hipertérmicas o hipotérmicas; y otras afecciones dolorosas (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino); dolor crónico; o dolor agudo.

40 Se proporcionan en la presente memoria métodos que modulan la actividad de un canal de sodio regulado por voltaje, en el que el método comprende poner en contacto una célula que expresa el canal de sodio regulado por voltaje con un compuesto. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el canal de sodio regulado por voltaje es NaV1.7. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que el método da como resultado la inhibición del canal de sodio regulado por voltaje.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, se administra a una población de pacientes con una mutación de ganancia funcional en un gen que codifica la subunidad alfa de un canal de iones sodio regulado por voltaje, tal como NaV1.7.

50 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra a una población de pacientes diagnosticada con eritromelalgia, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD) o fibromialgia asociada a NaV1.7.

4.5 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

55 En este contexto, un compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención, denominándose dicho compuesto también compuesto de Fórmula (Ia); o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma tautómera del mismo.

60 Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, las composiciones farmacéuticas son aquellas en las que la composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.

65 Se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria es adecuada

para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

Los Compuestos pueden administrarse a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar mediante métodos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (p.ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (p.ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregador (p.ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p.ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril sulfato de sodio), un agente aromatizante (p.ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (p.ej., benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (p.ej., ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (p.ej., metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p.ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p.ej., agua) y cera base (p.ej., manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad efectiva del compuesto en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis de un compuesto para ser administrado a un paciente es bastante variable y se determinará a juicio de un profesional de la salud. En general, los compuestos pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1.000 mg/kg del peso corporal de un paciente, pero la dosis anterior puede variarse adecuadamente de acuerdo con la edad, el peso corporal y el estado de salud del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 500 mg/kg del peso corporal del paciente, de 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 50 mg/kg del peso corporal de un paciente o de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se administra una dosis por día. En otra realización, se administran dos dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor que comprenden la administración de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 75 g/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 37,5 g/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 7,5 g/día, de aproximadamente 37,5 mg/día a aproximadamente 7,5 g/día, de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 3,75 g/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 1,875 g/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 1.000 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, o de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 150 mg/día de un compuesto para un paciente que lo necesite. En una realización particular, los métodos divulgados en la presente memoria comprenden la administración de 1 mg/día, 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 45 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 75 mg/día, 100 mg/día, 125 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 250 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 600 mg/día, 800 mg/día, 1.000 mg/día, 1.500 mg/día, 2.000 mg/día, 2.500 mg/día, 5.000 mg/día, o 7.500 mg/día de un compuesto a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se proporcionan en esta memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 7,5 mg a aproximadamente 75 g, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 37,5 g, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 7,5 g, de aproximadamente 37,5 mg a aproximadamente 7,5 g, de aproximadamente 7,5 mg a aproximadamente 3,75 g, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 1.875 g, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 150 mg de un compuesto.

En una realización particular, se proporciona en la presente memoria una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1.000 mg, 1.500 mg, 2.000 mg, 2.500 mg, 5.000 mg, o 7.500 mg de un compuesto.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden una dosificación de un compuesto que logra una concentración plasmática objetivo del compuesto en un paciente o un modelo animal. En una realización particular, se proporcionan en la presente memoria formulaciones de dosificación unitaria que alcanzan una concentración plasmática del compuesto que varía de aproximadamente

0,001 µg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,01 µg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,01 µg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 100 µg/ml, o de aproximadamente 0,5 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml en un paciente o modelo animal. Para lograr tales concentraciones plasmáticas, se puede administrar un compuesto o una composición farmacéutica del mismo a dosis que varían de 0,001 µg a 100.000 mg, dependiendo de la vía de administración. En ciertas realizaciones, las dosis posteriores de un compuesto pueden ajustarse en consecuencia basándose en las concentraciones plasmáticas del compuesto alcanzadas con dosis iniciales del compuesto o composición farmacéutica del mismo administradas al sujeto.

Un compuesto puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día.

Un compuesto puede administrarse por vía oral por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra por vía oral, se administra un compuesto con una comida y agua. En otra realización, el compuesto se dispersa en agua o zumo (p.ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra por vía oral como una suspensión. En otra realización, cuando se administra por vía oral, se administra un compuesto en un estado de ayuno.

El compuesto también se puede administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación, o por vía tópica a los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional de la salud y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria cápsulas que contienen un compuesto sin un vehículo, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando un compuesto con un vehículo o diluyente adecuado y llenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, granulación húmeda o granulación en seco. Sus formulaciones generalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, etilcelulosa y ceras también pueden servir como aglutinantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante se puede elegir de sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se mojan para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, se pueden usar almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también se pueden formular como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un compuesto como un supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Son muy utilizadas las bases para supositorios miscibles con agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

El efecto del compuesto puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, un gránulo del compuesto lentamente soluble puede prepararse e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye preparar gránulos de diferentes velocidades de disolución y llenar cápsulas con una mezcla de gránulos. Los comprimidos, cápsulas o gránulos pueden recubrirse con una película que resiste la disolución durante un período de tiempo predecible (el recubrimiento puede comprender, por ejemplo, polimetilacrilatos o etilcelulosa). Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el compuesto en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten que se disperse lentamente en el suero

5. Ejemplos

5.1 Ejemplos biológicos

5.1.1 Ensayos *in vitro*

Líneas celulares recombinantes de Nav

Los ensayos *in vitro* se realizaron en líneas celulares recombinantes que expresan de manera estable una proteína heterotrimérica de interés a partir de un ácido nucleico introducido que codifica la subunidad alfa (hNav1.7, SCN9A), la subunidad beta (SCNB1) y la subunidad beta (SCNB2). La línea celular se construyó en células embrionarias humanas Kidney 293. También se pueden usar en ensayos *in vitro* líneas celulares adicionales que expresan establemente la subunidad alfa Nav1.7 o Nav1.5 recombinante, solas o en combinación con varias subunidades beta.

Para obtener las células y líneas celulares proporcionadas en la presente memoria, se puede usar, por ejemplo, la tecnología descrita en la patente US-6.692.965 y en el documento WO/2005/079462. Esta tecnología proporciona una evaluación en tiempo real de millones de células de manera que se puede seleccionar cualquier número deseado de clones (de entre cientos a miles de clones) que expresen el o los genes deseados. El uso de técnicas de clasificación celular, como la clasificación de células por citometría de flujo (p.ej., con una máquina FACS) o clasificación magnética de células (p.ej., con una máquina MACS), una célula por pocillo se deposita automáticamente con alta confianza estadística en un recipiente de cultivo (como una placa de cultivo de 96 pocillos). La velocidad y la automatización de la tecnología permiten aislar fácilmente las líneas celulares recombinantes multigénicas.

Ensayo *in vitro* del potencial de membrana FDSS

Colorante(s) del potencial de membrana: Colorante de potencial de membrana azul (Molecular Devices Inc.), o colorante sensible al potencial de membrana, HLB021-152 (AnaSpec) combinado con un inhibidor de la fluorescencia, p.ej., dipicrilamina (DPA), Violeta ácido 17 (AV 17), Diazine Black (DB), HLB30818, FD y C Black Shade, azul de tripano, azul de bromofenol, HLB30701, HLB30702, HLB30703, amarillo de nitrazina, Nitro Red, DABCYL (Molecular Probes), FD y C Rojo N.^o 40, QSY (Molecular Probes), inhibidores de iones metálicos (p.ej., CO²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺) e ion yoduro.

Agonistas de ensayo: Las proteínas veracridina y veneno de escorpión modulan la actividad de los canales de sodio regulados por voltaje a través de una combinación de mecanismos, que incluyen una alteración de la cinética de inactivación.

La activación resultante de los canales de sodio en las células que expresan Nav1.7 de forma estable cambia el potencial de la membrana celular y la señal fluorescente aumenta como resultado de la despolarización.

La veratridina y el veneno de escorpión de *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* pueden adquirirse en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Las soluciones madre se prepararon como 10 mM (veratridina) en DMSO y como 1 mg/ml (veneno de escorpión) en agua desionizada. Los agonistas de los canales de sodio se diluyeron en tampón de ensayo a una concentración 4x con una concentración final de 2-25 μ M para veratridina y 2-20 μ g/ml para el veneno de escorpión.

Los compuestos de prueba se prepararon como solución madre de 2 - 10 mM en DMSO. Las soluciones madre se diluyeron adicionalmente en DMSO en etapas de dilución en serie y luego se transfirieron a tampón de ensayo como 4x las concentraciones finales del ensayo. Los compuestos de prueba se añadieron durante la primera etapa de adición (preestimulación) en la lectura cinética. Todas las concentraciones de compuestos de ensayo se evaluaron por triplicado.

Las células que expresan establemente las subunidades α , β 1 y β 2 de Nav1.7 se mantuvieron en condiciones de cultivo celular estándar en medio de Eagles modificado de Dulbecco suplementado con 10 % de suero bovino fetal, glutamina y HEPES. El día antes del ensayo, las células se recogieron de las placas madre usando reactivo de disociación celular, p.ej., tripsina, CDB (GIBCO) o separador de células (Mediatech), y sembraron a 10.000 - 25.000

células por pocillo en placas de 384 pocillos en medio de crecimiento. Las placas de ensayo se mantuvieron en una incubadora de cultivo celular a 37 °C en un 5 % de CO₂ durante 22-48 horas. A continuación, se extrajo el medio de las placas de ensayo y se añadió colorante fluorescente de potencial de membrana diluido en tampón de carga (NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,25 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM). Las células se incubaron con el colorante de potencial de membrana durante 45-60 minutos a 37 °C. Las placas de ensayo cargadas con colorante se colocaron luego en el lector de placas fluorescentes de alto rendimiento (Hamamatsu FDSS). La lectura cinética se inició con imágenes de placas de ensayo cada segundo. Después de 10 s, el tampón de ensayo solo, o el compuesto de ensayo diluido en el tampón de ensayo, se añadieron a las células (primera etapa de adición) y la lectura cinética continuó cada 2 s durante 2 minutos en total, después de lo cual las células fueron estimuladas con veratridina y veneno de escorpión (segunda etapa paso de adición) diluidas en tampón de ensayo para evaluar los efectos de los compuestos de ensayo.

La respuesta de control provocada por la veratridina y el veneno de escorpión solo con tampón (sin los compuestos de prueba añadidos) se tomó como la respuesta máxima. Los resultados del ensayo se expresan en unidades de fluorescencia relativas (RFU) y se pueden determinar mediante el uso de la señal máxima durante la segunda etapa de adición/estimulación o calculando la diferencia de señal máxima y mínima durante la segunda etapa de adición/estimulación. La inhibición de señal se estimó para cada concentración de compuesto de prueba por triplicado. Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism 5.01 para determinar el valor CI50 para el compuesto de ensayo.

Los Ejemplos 1, 2, 3, 12, 13, 16, 26, 32 mostraron valores de CI50 menores que 0,13 µM; los ejemplos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20 y 28 mostraron un valor de CI50 entre 0,13 y 1,0 µM; los ejemplos 14, 17, 19, 21, 22 y 23 mostraron valores de CI50 superiores a 1,0 µM y 20,0 µM.

Ensayo *in vitro* electrofisiológico con Patchliner

El registro de la corriente de sodio de líneas celulares HEK293 estables que expresan NaV1.7 o NaV1.5 se realizó en un instrumento Patchliner®, Nanion Technologies. El Patchliner® es una plataforma de fijación de membrana de sobremesa completamente automatizada y puede grabar simultáneamente hasta ocho células individuales con sellos GΩ.

Para los experimentos de fijación de membrana, las células se cultivaron en condiciones de cultivo estándar en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con 10 % de suero bovino fetal, glutamina y HEPES. Las células se cosecharon y se mantuvieron en suspensión hasta 4 horas sin cambios significativos en la calidad o capacidad de fijación. Se realizaron registros de fijación de membrana de células enteras de acuerdo con el procedimiento estándar de Nanion para Patchliner®. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Los protocolos de voltaje se diseñaron para establecer: 1) amplitud de corriente máxima (I_{max}), 2) potencial de prueba (V_{max}) y 3) potencial de semiactivación (V_{1/2}) para cada una de las ocho células individuales. Para determinar V_{1/2}, se ejecutó un protocolo estándar de inactivación en el estado estacionario utilizando una serie de quince prepulsos de despolarización de 500 ms en incrementos de 10 mV (comenzando a -130 mV) e inmediatamente seguido por un pulso de prueba de 10 ms para V_{max}. Para estimar la afinidad del compuesto de prueba al estado inactivado del canal de sodio (K_i), el potencial de retención para cada célula se estableció automáticamente en el V_{1/2} calculado a partir de los datos de inactivación en estado estable. La corriente se activó con el siguiente protocolo de voltaje: manteniéndolo en V_{1/2} durante 2-5 segundos, volviendo a -120 mV durante 5-10 ms para aliviar la inactivación rápida, pasando al potencial de prueba (V_{max}) durante 10-20 ms. Este protocolo de voltaje se repitió cada 10 segundos para establecer la línea base con 2-3 adiciones de tampón seguido de la adición del compuesto de ensayo. La inhibición dependiente de la dosis se analizó usando el paquete de análisis de datos de Nanion.

Los ejemplos 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29 y 32 mostraron valores de CI50 menores de 0,1 µM; los ejemplos 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25 y 33 mostraron un valor de CI50 entre 0,1 y 1,0 µM.

Ensayo del citocromo P450 (CYP450) *in vitro* para medir el metabolismo de los fármacos

Evaluamos la interacción de los fármacos candidatos con las enzimas del citocromo P450 que son un determinante principal del aclaramiento del fármaco a través del metabolismo oxidativo usando un ensayo de cribado de CYP450 con fluorescencia compatible de alto rendimiento (Vivid® CYP450, Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, los compuestos de prueba en cuatro concentraciones diferentes (µM-6,0, 2,0, 0,7, 0,2), un control positivo (Ketoconazol) y un control de disolvente fueron incubados a temperatura ambiente en pocillos individuales de una placa de microtitulación de 96 pocillos con complejo enzimático CYP3A4 durante 20 minutos. Se midió una fluorescencia de prelectura (Ex - 485 nm/Em - 530 nm) al comienzo de la incubación usando un lector de microplacas-monocromador Tecan Safire² para determinar la fluorescencia de fondo. Al final del período de incubación, se añadieron el sustrato enzimático y la coenzima y se controló cinéticamente la reacción durante 1 hora midiendo la fluorescencia cada minuto. El efecto de los compuestos de prueba sobre la inhibición del metabolismo de CYP3A4 del sustrato proporcionado se determinó calculando la relación entre la velocidad de reacción efectiva

en presencia del compuesto de prueba con respecto a la ausencia de inhibidor.

Los Ejemplos 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21 y 22 mostraron 0-25 % de inhibición de CYP3A4 a una concentración de prueba de 6 μ M; los ejemplos 5, 6, 8, 10 y 16 mostraron una inhibición de CYP3A4 del 25-50 % a una concentración de prueba de 6 μ M; los ejemplos 1, 2, 3, 4, 12, 20 y 32 mostraron una inhibición del 50-100 % de CYP3A4 a una concentración de prueba de 6 μ M.

5.1.2 Ensayos *in vivo*

Método de prueba de la formalina

La prueba de la formalina (comportamientos de dolor) produce dos fases de respuesta, la fase 1 (0 a 10 minutos después de la inyección de formalina) está relacionada con el daño directo en los nociceptores en las terminaciones nerviosas sensoriales e imita el dolor posquirúrgico y el dolor de la herida, mientras que la fase 2 (11 a 40 minutos después de la inyección de formalina) está relacionado con el dolor de neuroinflamación que imita la artritis inflamatoria (dolor en las articulaciones).

Cada animal se aclimata durante 2-3 días antes de las pruebas. Después de la aclimatación, un compuesto de prueba, un control positivo, como mexiletina o lidocaína, que son bien conocidos por inhibir el dolor, o un control del vehículo, como la solución salina, se administra por inyección intraperitoneal o sonda nasal 15-20 minutos antes de la administración de formalina. El tiempo de administración del compuesto de prueba se registra. La solución de formalina (1.25 %) en PBS se inyecta por vía subcutánea (s.c.) en un volumen de 50 μ l en el dorso de una pata trasera de cada rata en el tiempo (T) = 0 minutos. Cada animal se coloca en una cámara de observación clara. La observación se inicia a T = 1 minuto hasta 60 minutos después de la inyección. El número de retrocesos (lamer, morder o agitación) por minuto se registra para cada animal mediante un analizador de la nocicepción automático. Esto se logra midiendo el movimiento de una pequeña banda de metal (0,5 gramos) que se coloca en el tobillo cerca de la pata inyectada 15-30 minutos antes de la administración del compuesto de prueba. Se inyecta formalina en la pata con la banda y el animal se coloca sin restricción dentro de la cámara de observación sobre un sistema detector electromagnético. El sistema detecta los retrocesos de la pata y los cuenta automáticamente usando un ordenador. Al final de la prueba, se escribe un archivo que contiene información de identificación para cada animal y la cantidad de retrocesos por minuto a lo largo del tiempo. La prueba de fallo de las patas se realiza 75 minutos después de la dosificación. Se registran otras observaciones de los cambios en el movimiento, como la inmovilidad y las convulsiones, durante todo el período de estudio. Al final del estudio, los animales son sacrificados.

Los ejemplos 1, 2, 6, 8 y 12 mostraron una reducción en la respuesta al dolor de 24-78 % (ensayo de formalina, fase 1) y 29-73 % (ensayo de formalina fase 2) en relación con el control del vehículo a dosis de 3 a 30 mg/kg por vía intraperitoneal.

El Ejemplo 1 mostró una reducción en la respuesta al dolor de 14 % (ensayo de formalina, fase 1) y 17 % (ensayo de formalina fase 2) con respecto al control del vehículo a una dosis de 75 mg/kg por vía oral.

El Ejemplo 12 mostró una reducción en la respuesta al dolor de 13-24 % (ensayo de formalina, fase 1) y 29-43 % (ensayo de formalina fase 2) con respecto al control del vehículo a una dosis de 150 μ l de solución de 1 o 2 % p/v a través de la vía tópica.

Método de ligadura parcial del nervio ciático (PSNL)

El modelo de ligadura parcial del nervio ciático se asocia con dolor neuropático, como protuberancia de disco vertebral y neuropatía diabética.

Se anestesian ratas macho Sprague-Dawley de 250-350 g de fuentes animales apropiadas con 2,5 % de isoflurano. Se afeita una pata trasera y se esteriliza la piel con 0,5 % de yodo y 75 % de alcohol. Todos los instrumentos quirúrgicos se esterilizan antes de la cirugía y entre animales. Se realiza una incisión (1 cm) en la mitad del muslo en paralelo con la distribución del músculo y del nervio ciático. El músculo se expone y disecciona en la articulación de dos músculos (bíceps femoral) indicada por la línea de la fascia de color claro (blanco). El nervio ciático está justo debajo del músculo y se engancha con una aguja de alimentación de 18-20G (curva de 90 grados); el nervio ciático se sitúa plano sobre la aguja de alimentación y aproximadamente la mitad del diámetro del nervio se liga fuertemente con sutura de seda 7-0. Una respuesta de la contracción de la pierna lesionada indica el éxito de la ligadura. Después de verificar la hemostasia, se administra bupivacaína 0,1-0,2 ml (0,125 %) en el área de la incisión, el músculo y la fascia adyacente se cierran con 5-0 suturas absorbibles. La piel se sutura con sutura reabsorbible y pegamento tisular. Los animales sometidos a cirugía simulada (aproximadamente 8-10 animales) se someten al mismo procedimiento quirúrgico pero sin ligadura. Los animales son devueltos a su jaula de origen después de la recuperación de la anestesia.

Las siguientes pruebas de comportamiento se realizaron el día 3 y, posteriormente, una vez por semana después de la cirugía.

Hiperalgnesia térmica:

La prueba plantar evalúa cuantitativamente el umbral térmico de la pata trasera. Las ratas se colocan en la superficie de vidrio de un aparato de ensayo térmico (Modelo 336, IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) y se dejan aclimatar durante 10 minutos antes de realizar pruebas en la superficie del vidrio a temperatura ambiente. Los animales se colocan en cámaras con la temperatura de la superficie del vidrio mantenida constante a 30-32 °C. Una fuente de calor radiante móvil ubicada debajo del vidrio se enfoca en la pata trasera de cada rata. El dispositivo se ajusta a una intensidad de calefacción del 55 % (velocidad de calentamiento ~ 3 °C por segundo) con un corte a los 10 segundos. La latencia de retirada de la pata se registró mediante un temporizador digital. El umbral térmico se determina como la latencia media de retirada de dos a tres ensayos consecutivos de ambas patas traseras. Se utilizó el límite de 10 s para evitar el daño potencial al tejido.

Hiperalgnesia mecánica

La prueba de presión de la pata evalúa los umbrales mecánicos nociceptivos, expresados en gramos, y se mide con un analgesímetro Ugo Basil (Varese, Italia). La prueba se realiza aplicando una presión nociva (dolorosa) a la pata trasera. Al presionar un pedal que activa un motor, la fuerza aumenta (32 g/s) en una escala lineal. Cuando el animal muestra dolor al retirar la pata o la vocalización, el pedal se libera inmediatamente y el umbral del dolor nociceptivo se lee en una escala (se usa un punto de corte de 150 g para evitar la lesión del tejido) (Courteix *et al.* 1994). Ambas patas traseras se utilizan para la evaluación de la hiperalgnesia mecánica. Se realizan al menos dos ensayos, separados por 10 minutos, en cada rata, y se usa el valor medio. Una sesión de prueba para una rata en particular comienza después de 5 minutos de habituación o tan pronto como la rata deja de explorar y aparece aclimatada al entorno de prueba.

Alodinia táctil

La prueba de Von Frey cuantifica la sensibilidad mecánica de la pata trasera. La prueba utiliza un estímulo no nocivo y, por lo tanto, se considera que mide la alodinia táctil. Los animales se colocan debajo de cajas de plástico transparente encima de un piso de malla de alambre, lo que permite el acceso completo a las patas. La aclimatación conductual está permitida durante al menos 5 min. Los umbrales mecánicos de retirada de la pata (PWT) se miden con el paradigma de prueba up-down. Los filamentos de Von Frey en incrementos logarítmicos de fuerza (2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, 26, 60 g tamaño 4,31, 4,56, 4,74, 4,93, 5,07, 5,18, 5,46, 5,88) se aplican durante una duración de 2-3 s a la pata medio plantar en animales con dolor neuropático (es decir, PSNL). La aplicación se realiza en la región central de la superficie plantar evitando las almohadillas de los pies. Se aplica primero el estímulo de 4,0 g. Siempre que se produce una respuesta de retirada a una sonda determinada, se aplica la siguiente sonda más pequeña de von Frey. Cada vez que se produce una respuesta negativa, se aplica la siguiente sonda de von Frey más alta. La prueba prosigue hasta que (1) las respuestas de cuatro estímulos más (total de 3-5 ensayos) después de que se haya obtenido el primer cambio en la respuesta o (2) se alcance el extremo superior/inferior del umbral del cabello de von Frey (flexión). Si el animal no muestra respuesta a ninguno de los cabellos de von Frey, se asigna un valor de 26 g, correspondiente al siguiente incremento logarítmico en el filamento de von Frey potencial, como umbral. La prueba continúa hasta que se determina el cabello con la fuerza más baja para inducir un movimiento rápido de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 26 g. Esta fuerza de corte se usa porque representa aproximadamente el 10 % del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido al uso de cabellos más rígidos, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo. El valor de cada pelo se confirma semanalmente midiendo la magnitud en gramos ejercida por el cabello cuando se aplica a una balanza electrónica. El cabello se aplica solo cuando la rata está inmóvil y de pie sobre las cuatro patas. Una respuesta de retirada se considera válida solo si la pata trasera está completamente retirada de la plataforma. Aunque infrecuente, si una rata camina inmediatamente después de la aplicación de un cabello en lugar de simplemente levantar la pata, el cabello se vuelve a aplicar. En raras ocasiones, la pata trasera solo se estremece después de una sola aplicación; como la pata trasera no se levanta de la plataforma, esto no se considera una respuesta de retirada. Una prueba consiste en la aplicación de un cabello de von Frey a la pata trasera cinco veces a intervalos de 5 segundos o tan pronto como la pata trasera se coloca apropiadamente en la plataforma. Si la retirada no se produce durante cinco aplicaciones de un cabello en particular, el siguiente cabello más grande de la serie se aplica de manera similar. Cuando la pata trasera se retira por un cabello en particular cuatro o cinco veces de las cinco aplicaciones, se considera que el valor de ese cabello en gramos es el umbral de retirada. Una vez que se determina el umbral para la pata trasera izquierda, se repite el mismo procedimiento de prueba en la pata trasera derecha después de 5 minutos.

Soporte de peso

Las ratas son analizadas para detectar hipersensibilidad y dolor espontáneo en la prueba de soporte de peso, usando un probador de incapacidad (Linton Instruments, Norfolk, Reino Unido). La rata se coloca en la caja de plástico del dispositivo. La presión integrada de la pata durante este período (1-2 segundos) se muestra por separado para la pata derecha e izquierda. La relación entre la presión de la pierna derecha e izquierda se calcula como la relación de distribución del peso de la pata trasera izquierda/derecha. El ensayo de soporte de peso se repite 3 veces en 5 minutos. Se calcula la relación de distribución media de 3 ensayos.

Los ejemplos 1 y 2 mostraron recuperación de la respuesta al dolor de 49-62 % (prueba de presión de la pata), 59-73 % (prueba plantar) y 50-66 % (soporte de peso) en relación con el control del vehículo a una dosis de 30 mg/kg por vía intraperitoneal.

5 Modelo de retorcimiento

El modelo de retorcimiento inducido por ácido acético se asocia con dolor visceral (dolor abdominal, como dolor de estómago y dolor causado, por ejemplo, por congestión del conducto biliar y cálculos renales).

10 Una prueba de retorcimiento evalúa el dolor peritoneovisceral agudo. Después de la aclimatación de 2-3 días, se administra un compuesto de prueba, control positivo o control del vehículo mediante inyección intraperitoneal (i.p.) o mediante sonda oral 15-30 minutos antes de la administración de ácido acético. El tiempo de administración del compuesto de prueba se registra. Para ratones: se inyecta una solución de ácido acético al 0,6 % en solución salina i.p en un volumen de 10 ml/kg. Para ratas: se inyecta ácido acético al 4 % en solución salina i.p en un volumen de 2 ml/kg en T = 0 minutos. Cada animal se coloca en una jaula de plástico transparente. En T = 5 minutos, el número de movimientos de retorcimiento se cuenta durante un período de 45 minutos. Como alternativa, los movimientos de retorcimiento se cuentan durante un período de 5 minutos y se repiten cada 5 minutos, comenzando en T = 5 minutos durante un período de 45 minutos.

20 El Ejemplo 2 mostró una reducción en la respuesta al dolor de 48-58 % con respecto al control del vehículo a dosis de 10 a 30 mg/kg por vía intraperitoneal.

5.2 Ejemplos de moduladores de NaV

25 5.2.1 Métodos generales

5.2.1.1 Método LCMS

Método-A

30 La CL-EM se llevó a cabo en un Detector Acquity H-Class UPLC, PDA y SQ. La columna utilizada fue BEH C18 de 50 X 2,1 mm, 1,7 micrómetros y el caudal de la columna fue de 0,55 ml/min. Se usaron fases móviles (A) ácido fórmico al 0,1 % + acetato de amonio 5 mM en agua y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max y los espectros de masas se registraron usando la técnica ESI. Para controlar el progreso de la reacción y analizar los productos finales se usa el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	95	05
0,40	95	05
0,80	65	35
1,20	45	55
2,50	00	100
3,30	00	100
3,31	95	05
4,00	95	05

Método B

40 La CL-EM se llevó a cabo en un detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 y SQ. La columna utilizada fue X-BRIDGE C18 150 X 4,6 mm X 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,0 ml/min. Se usaron fases móviles (A) amoníaco al 0,1 % en agua y (B) amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max y los espectros de masas se registraron usando la técnica ESI. Para controlar el progreso de la reacción y analizar los productos finales se usa el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10
12,00	90	10

Método C

5 La CL-EM se llevó a cabo en un detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 y SQ. La columna utilizada fue X-BRIDGE C18 150 X 4,6 mm X 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,0 ml/min. Se usaron fases móviles (A) amoníaco al 0,1 % en agua y (B) amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max y los espectros de masas se registraron usando la técnica ESI. Para controlar el progreso de la reacción y analizar los productos finales se usa el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
11,00	00	100
11,01	100	00
12,00	100	00

10 Método D

15 La CL-EM se llevó a cabo en un detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 y SQ. La columna utilizada fue X-BRIDGE C18 150 X 4,6 mm X 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,0 ml/min. Se usaron fases móviles (A) acetato de amonio 20 mM en agua y (B) metanol al 100 %. Los espectros UV se registraron en su lambda max y los espectros de masas se registraron usando la técnica ESI. Para controlar el progreso de la reacción y analizar los productos finales se usa el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10
12,00	90	10

20 **5.2.1.2 Método HPLC**Método A

25 La HPLC se llevó a cabo en un detector Waters e2695, PDA. La columna utilizada fue Phenomenex Gemini, C18 150 X 4,6 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max. Se utiliza el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

30 Método B

35 La HPLC se llevó a cabo en un detector Waters e2695, PDA. La columna utilizada fue Phenomenex Gemini, C18 150 X 4,6 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max. Se utiliza el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

Método C

5 La HPLC se llevó a cabo en un detector Waters e2695, PDA. La columna utilizada fue X-BRIDGE, C18 150 X 4,6 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) amoníaco al 0,1 % en agua y (B) amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max. Se utiliza el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Método D

10 La HPLC se llevó a cabo en un detector Waters e2695, PDA. La columna utilizada fue X-BRIDGE, C18 150 X 4,6 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 1,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) amoníaco al 0,1 % en agua y (B) amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda max. Se utiliza el siguiente gradiente.

15

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

5.2.1.3 Método de HPLC PREPMétodo A

20 La HPLC PREP se llevó a cabo en un detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP y UV. La columna utilizada fue Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 18,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) HCl al 0,1 % en agua y (B) acetonitrilo 100 %. Los espectros UV se registraron en su lambda Max. Se utiliza el siguiente gradiente.

25

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Método B

30 La HPLC PREP se llevó a cabo en un detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP y UV. La columna utilizada fue Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 18,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda Max. Se utiliza el siguiente gradiente.

35

Tiempo (min)	% A	% B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Método C

5 La HPLC PREP se llevó a cabo en un detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP y UV. La columna utilizada fue X-BRIDGE, C18 250 X 19 mm, 5 micrómetros y el caudal de la columna fue de 18,00 ml/min. Se usaron fases móviles (A) amoníaco al 0,1 % en agua y (B) amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. Los espectros UV se registraron en su lambda Max. Se utiliza el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

5.2.1.4 Lista de abreviaturas

10

Ac = Acetilo

EtOAc = acetato de etilo

15

Bn = Bencilo

Boc = terct-Butoxicarbonilo

Bzl = Bencilo

20

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida

25

DCM = diclorometano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIC = diisopropilcarbodiimida

30

DIPEA = diisopropiletilamina

D. M. agua = agua desmineralizada

35

DME = 1,2-dimetoxietano

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

40

EDC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato

Et₂O = éter dietílico

45

HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol

IPA = alcohol isopropílico

KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio

50

LAH = hidruro de litio y aluminio

LDA = diisopropilamida de lítio

55

LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de lítio

MOM = Metoximetilo

NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio

NBS = N-Bromosuccinimida

5 Ph = Fenilo

PMB = p-Metoxibencilo

Py = piridina

10 TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

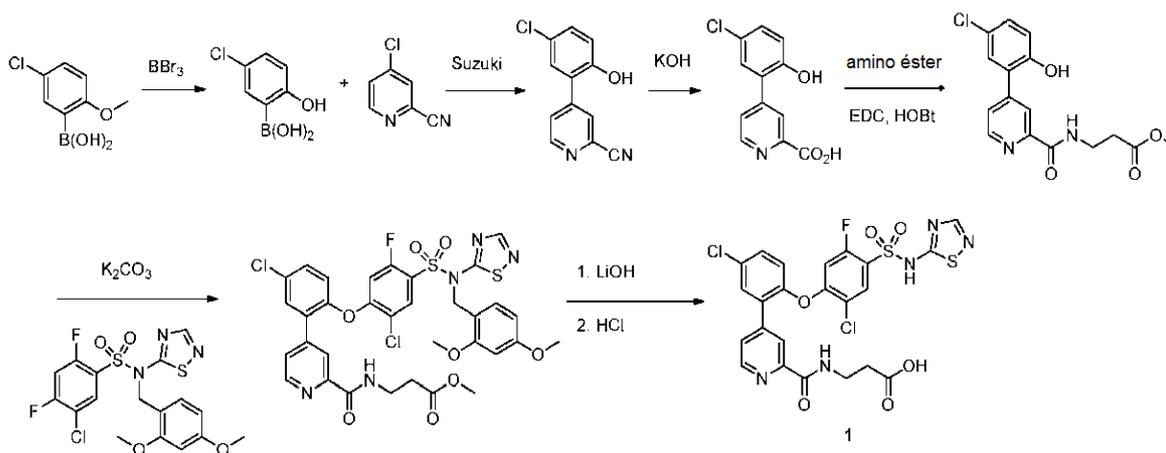
15 THF = tetrahidrofurano

Tol = p-Toluido

5.2.2 Ejemplos

20 **Ejemplo de referencia 1: Síntesis del ácido 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-ilsulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico**

Esquema 5



25

Etapas 1: Preparación del ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)borónico

Una solución de ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico (10,0 g, 53,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. A la mezcla anterior, se añadieron 100 ml de solución de tribromuro de boro 1M en DCM gota a gota usando un embudo de adición ecualizador de presión, durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió gota a gota sobre una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo (600 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa de DCM se separó y la capa acuosa así recogida se enfrió a una temperatura entre 10-15 °C. A continuación, se añadió una solución 1N de ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa enfriada anterior y esto dio como resultado la formación de precipitado. El sólido se separó por filtración a vacío y se secó para proporcionar 9 g (rendimiento: 97 %) de producto. CL-EMCL-EM: m/z = 170,9 (M+H).

30

35

Etapas 2: Preparación del 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)picolinonitrilo

40

A una solución de 4-cloropicolinonitrilo (1,0 g, 7,2 mmol) en IPA:tolueno (7 ml: 7 ml) se añadieron secuencialmente ácido 5-cloro-2-hidroxifenil borónico (1,49 g, 8,65 mmol) y carbonato de potasio (3,99 g, 21,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó durante 15 minutos mediante purga con nitrógeno. Después de eso, se añadió una cantidad calculada de Tetrakis (0,416 g, 0,36 mmol) a la mezcla de reacción, la purga de nitrógeno se continuó adicionalmente durante los siguientes 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a vacío. A la masa bruta resultante se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al

45

vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,8 g (rendimiento, 48 %) del producto deseado como un sólido. CL-EM: m/z = 231,1 (M+H).

5

Etapa 3: Preparación del ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)picolínico

A una solución de 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)picolinonitrilo (0,5 g, 2,17 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (4,276 g, 14 mmol) en solución de agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó luego a pH 3 - 6 con HCl 1N. El precipitado sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 0,5 g (rendimiento, 93 %) de producto como un sólido. CL-EM: m/z = 249,8 (M+H).

15 Etapa 4: Preparación del 3-(4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-picolinamido)propanoato de metilo

A una solución de ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)picolínico (0,6 g, 2,40 mmol) en THF (20 ml) se añadió secuencialmente EDC (0,69 g, 3,61 mmol) y HOBT (0,49 g, 3,61 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió éster metílico de beta-alanina (0,40 g, 2,88 mol) a 0 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 0-5 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,72 g (rendimiento: 89 %) del producto deseado. CL-EM: m/z = 335,6 (M+H).

30 Etapa 5: Síntesis del 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)picolinamido)propanoato de metilo

A una solución de 3-(4-(5-cloro-2-hidroxifenil)picolinamido)propanoato de metilo (0,72 g, 2,15 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,59 g, 4,3 mol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior se añadió una cantidad calculada de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (1,0 g, 2,15 mol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 20 a 25 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 1,0 g (rendimiento: 60 %) del producto deseado. CL-EM: m/z = 776,3 (M+H).

45 Etapa 6: Preparación del ácido 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)picolinamido)propanoico

A la solución de 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)picolinamido)propanoato de metilo (1,0 g, 1,28 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,27 g, 6,43 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó entre pH 4-6 con HCl 1N. La solución acuosa ácida resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 0 a 5 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 1 g (rendimiento: 99 %) del producto deseado. CL-EM: m/z = 762,8 (M+H).

60 Etapa 7: Preparación del ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

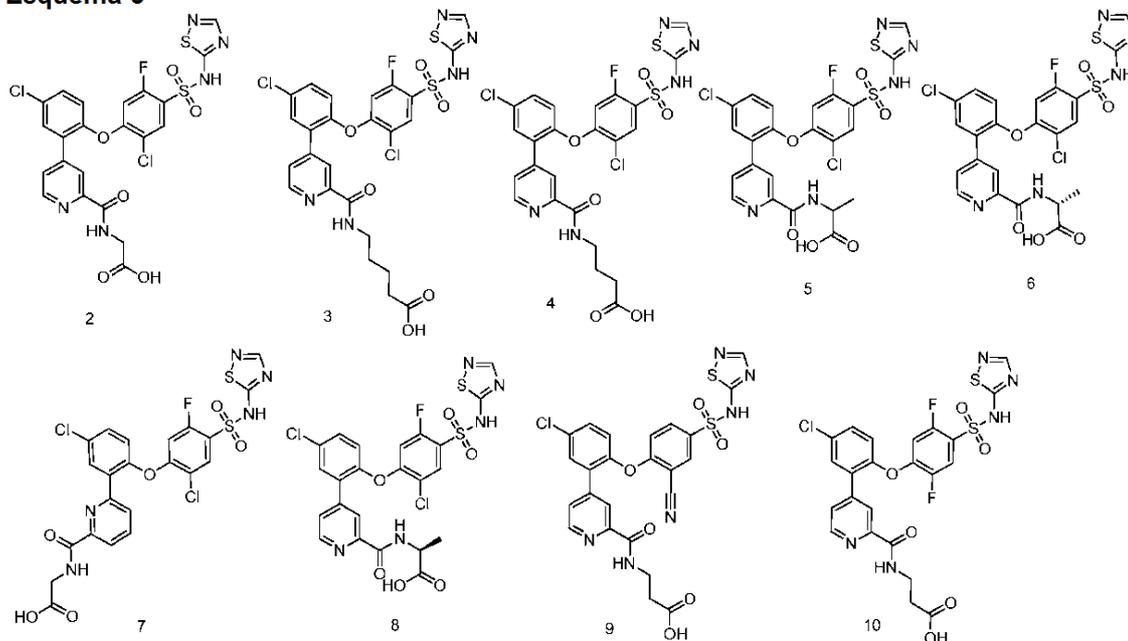
A la solución de ácido 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)picolinamido)propanoico (1,0 g, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción que dio como resultado la precipitación de un sólido. El sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó a vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando HCl al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones preparativas

65

puras dio 0,29 g (rendimiento: 34 %) del producto deseado como sal de HCl. CL-EM: $m/z = 612,9$ (M+H). RMN de ^1H (DMSO- d_6), δ 9,03 (a, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,80 (a, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,01 (a, 2H).

5 Los siguientes nueve compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema sintético descrito para el ejemplo 1.

Esquema 6



10 Ejemplo de referencia 2: Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético

El compuesto 2 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina por clorhidrato del éster metílico de glicina en la etapa 4. CL-EM: $m/z = 598,5$ (M+H). RMN de ^1H (DMSO- d_6), δ 9,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,00 (a, 2H).

20 Ejemplo de referencia 3: Ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico

El compuesto 3 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina por 5-aminopentanoato de metilo en la etapa 4. LC-MS: $m/z = 640,2$ (M+H).

25 Ejemplo de referencia 4: Ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico

El compuesto 4 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina por 4-aminobutanoato de metilo en la etapa 4. CL-EM: $m/z = 626,6$ (M+H). RMN de ^1H (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,75 (a, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

35 Ejemplo de referencia 5: Ácido (Rac)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

El compuesto 5 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina por clorhidrato de éster metílico de DL-alanina en la etapa 4. CL-EM: $m/z = 613,8$ (M+H). RMN de ^1H (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6, 4, 4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 6: Ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-ilsulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

5 El compuesto 6 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina por clorhidrato de éster metílico de D-alanina en la etapa 4. CL-EM: m/z = 613,8 (M+H), RMN de ¹H (MeOH-d4), δ 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 7: Ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético

15 El compuesto 7 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el 4-cloropicolinonitrilo por 6-cloropicolinonitrilo en la etapa 2. CL-EM: m/z = 597,7 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,19 (s, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 4H), 7,9s (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59(dd, J = 2,4,8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

20 Ejemplo de referencia 8: Ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-ilsulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

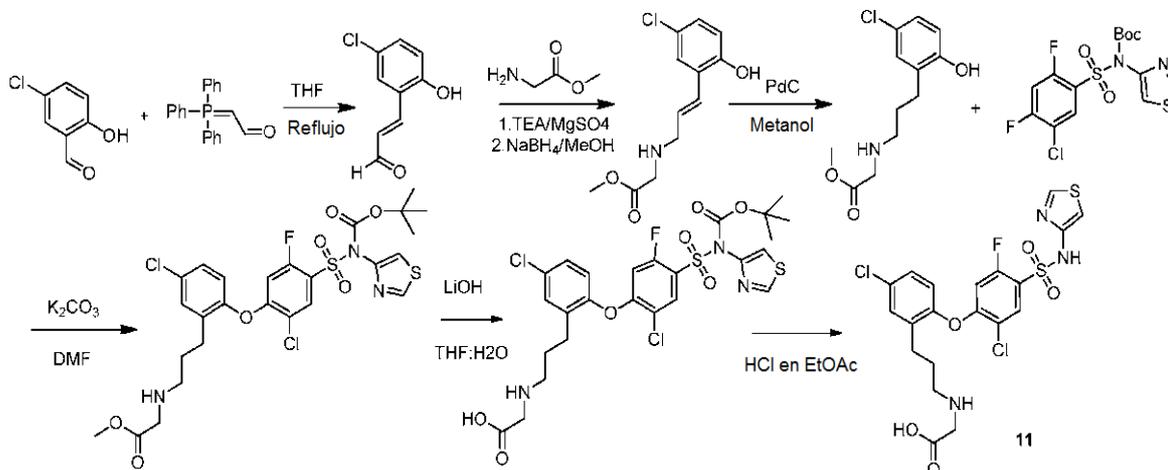
25 El compuesto 8 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando el éster metílico de beta-alanina con clorhidrato del éster metílico de L-alanina en la etapa 4. CL-EM: m/z = 612,6 (M+H). RMN de ¹H (DMSO-d6), δ 8,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

30 Ejemplo de referencia 9: Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

35 El compuesto 9 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida por 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en la etapa 5. CL-EM: m/z = 584,8 (M+H), RMN de ¹H (MeOD), δ 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

40 Ejemplo de referencia 10: Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

45 El compuesto 10 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 1 reemplazando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida por N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en la etapa 5. CL-EM: m/z = 595,8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 11: Preparación del ácido 2-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético**Esquema 7**

5

Etapa 1: Preparación del 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído

A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 127 mmol) en THF (300 ml) se añadió (formilmetileno)trifenilfosforano (43 g, 140 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con agua (200 ml) y acetato de etilo (3 x 250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 20 g (rendimiento, 87 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 183,4 (M+H).

15

Etapa 2: Preparación del 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino)acetato de metilo

A una solución de 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído (5 g, 27 mmol) y clorhidrato de éster metílico de glicina (4,1 g, 32 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió sulfato de magnesio (6 g, 50 mmol) y trietilamina (12 ml, 82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró luego al vacío. La masa concentrada así obtenida se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. A la mezcla anterior, se añadió borohidruro de sodio (3,0 g, 82 mmoles) en pequeñas porciones durante un período de 20 minutos; durante la adición la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 10 - 20 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. Se añadió agua (100 ml) a la masa cruda anterior y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 1-5 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 4 g (rendimiento, 58 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 256,43 (M+H).

30

Etapa 3: Preparación del 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)acetato de metilo

A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil) alilamino)acetato de metilo (3,5 g, 13,6 mmol) en metanol (80 ml) se añadió cuidadosamente paladio sobre carbono al 10 % con 50 % de humedad (0,145 g, 1,3 mmol). A continuación se burbujeó gas hidrógeno en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con una cierta cantidad de metanol. El filtrado así obtenido se concentró a vacío para proporcionar 3 g (rendimiento, 85 %) del compuesto en forma de líquido incoloro y se usó tal como está en la etapa siguiente. CL-EM: m/z = 258,5 (M+H).

40

Etapa 4: Preparación del 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)acetato de metilo

A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)acetato de metilo (0,7 g, 2,7 mmol) en DMF (8 ml) se añadió K₂CO₃ (1,2 g, 8,1 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de

45

reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (1,22 g, 2,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 20 a 25 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,6 g (rendimiento, 36 %) del compuesto deseado como un sólido. CL-EM: m/z = 648,4 (M+H).

10 Etapa 5: Preparación del ácido 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenilpropil)amino)acético

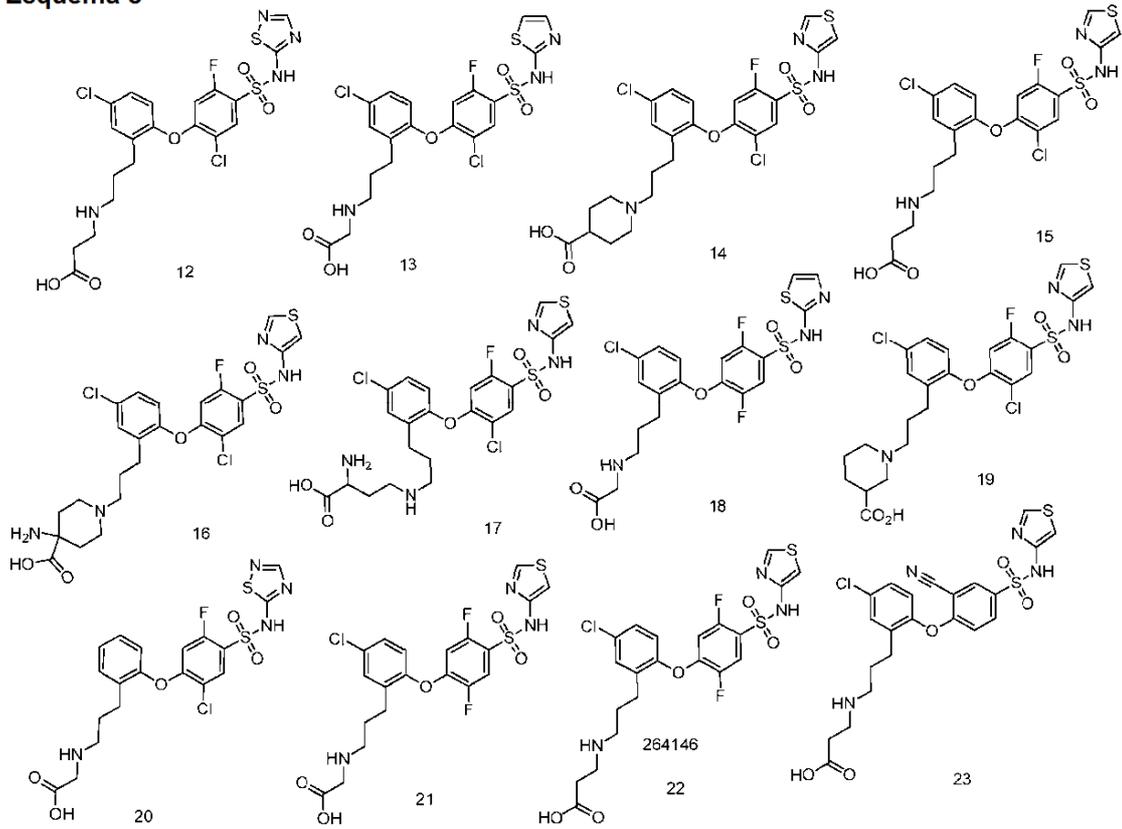
15 A la solución de 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)acetato de metilo (0,6 g, 0,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,0529, 4,6 mmol) en agua (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada (15 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó a continuación hasta un pH entre 4-6 con ácido clorhídrico 1N acuoso. La solución acuosa ácida resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 0,5 g (rendimiento, 85 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó en la siguiente etapa tal cual.

25 Etapa 6: Preparación del ácido 2-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético

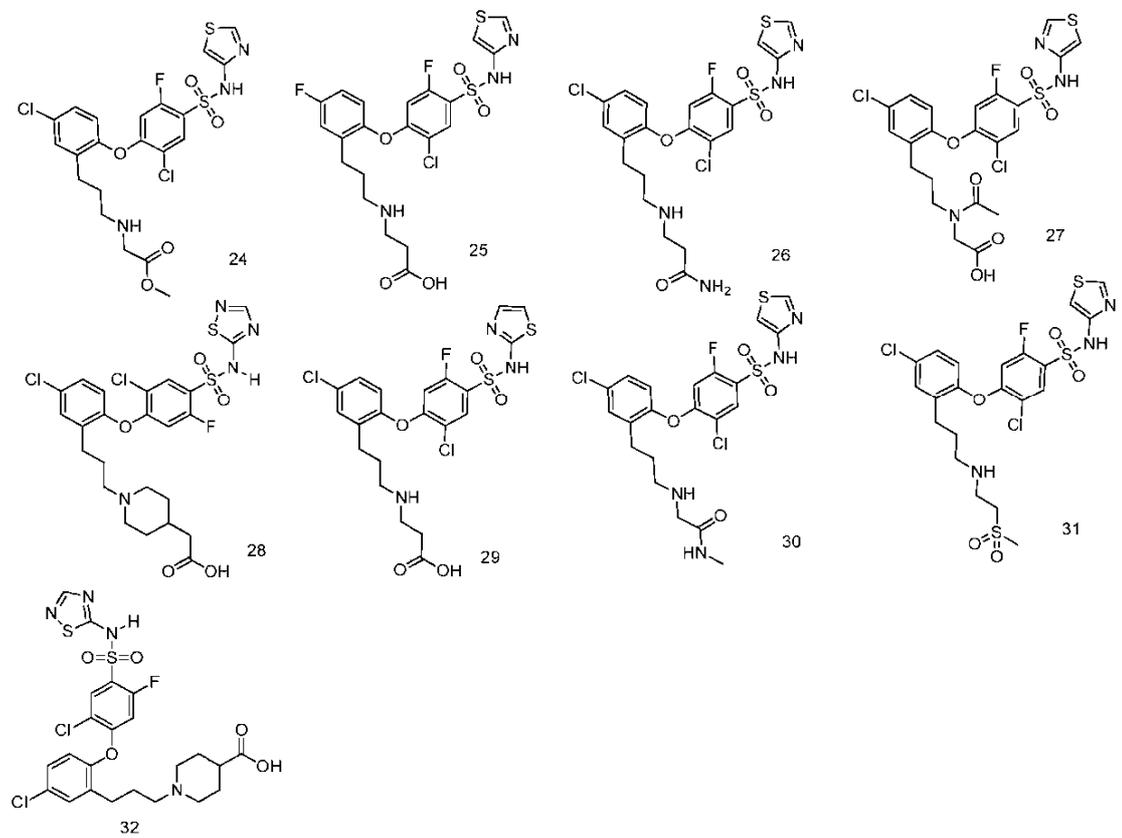
30 A la solución de ácido 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)acético (0,5 g, 0,78 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción, lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se separó por decantación; el sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó a vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando ácido clorhídrico al 0,1 % en la fase móvil de agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones de producto puro obtenidas de la HPLC preparatoria proporcionó la sal de HCl del producto deseado (0,16 g, 38 % de rendimiento). CL-EM: m/z = 533,9 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H).

40 Los compuestos 12 a 32 se sintetizaron de acuerdo con el esquema sintético descrito para el ejemplo 11.

Esquema 8



Esquema 9



Ejemplo 12: Ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico

5 El compuesto **12** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por el éster metílico de beta alanina en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencilo)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 549,6 (M+H). 549.6 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,75 (m, 4H), 2,01 - 2,06 (m, 2H).

Ejemplo 13: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético

15 El compuesto **13** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo por 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencilo)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 533,8 (M+H). 533.8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 7,94 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,8, 1H), 7,35 - 7,38 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 14: Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico

20 El compuesto **14** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por piperidin-4-carboxilato de metilo en la etapa 2. CL-EM: m/z = 589,8 (M+H).

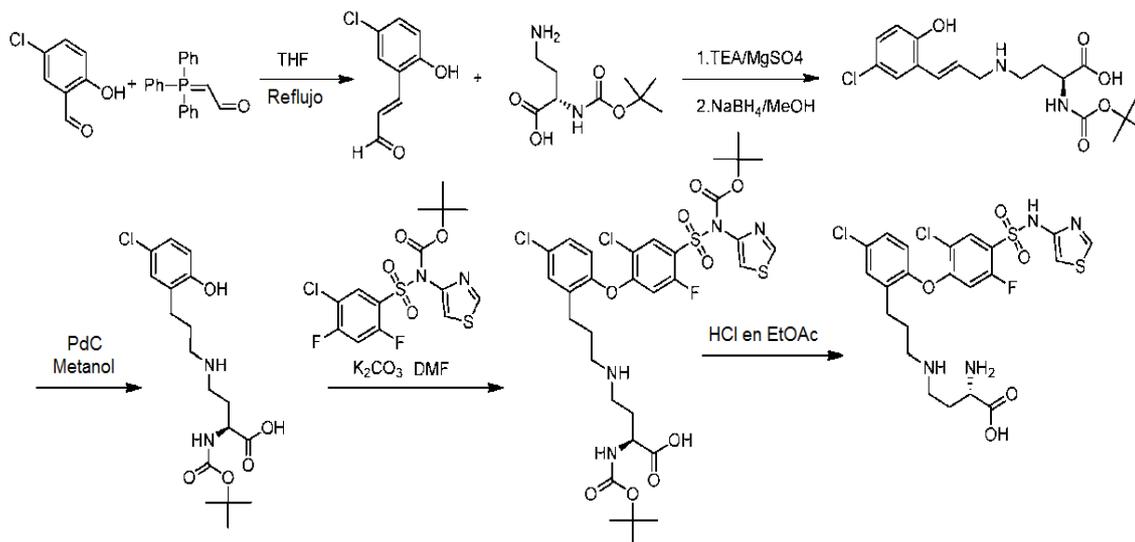
Ejemplo 15: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

30 El compuesto **15** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por éster metílico de beta alanina en la etapa 2. CL-EM: m/z = 547,8 (M+H). 547.8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,26 (a, 2H), 3,07 (a, 2H), 2,67 - 2,76 (m, 4H), 2,02 (a, 2H).

Ejemplo 16: Ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico

40 El compuesto **16** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato de metilo en la etapa 2. CL-EM: m/z = 602,8 (M+H). 602.8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,38 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,25 - 3,70 (m, 6H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 2,50 (a, 2H), 2,27 (a, 2H), 2,12 (a, 2H).

45

Ejemplo 17: Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico**Esquema 10**

5

Etapas 1: Preparación del ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarboxilamino)butanoico

A una solución de ácido (S)-5-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (2 g, 8,1 mmol) en DMF: agua (1:1, v/v, 18 ml) se añadió piridina (1.3 ml, 16,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Se añadió diacetato de yodobenceno (3,92 g, 12,1 mmol) y se agitó adicionalmente durante 4 horas. Después de completar la reacción se añadió agua D.M. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua D.M. (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por trituración con éter dietílico. La evaporación de las fracciones del producto dio 1,1 g (rendimiento, 62 %) del compuesto deseado como un sólido marrón. CL-EM: m/z = 219,1 (M+H).

10

15

Etapas 2: Preparación del (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído

A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 127 mmol) en THF (300 ml) se añadió (formilmetileno)trifenilfosforano (43 g, 140 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua D.M. (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 20 g (rendimiento, 87 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 183,4 (M+H).

20

25

Etapas 3: Ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino)butanoico

A una solución de 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído (0,5 g, 3,2 mmol) y ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (0,769 g, 3,52 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió sulfato de magnesio (0,77 g, 6,4 mmol) y trietilamina (1,34 ml, 9,615 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró luego al vacío. La masa concentrada así obtenida se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. A la mezcla anterior, se añadió borohidruro sódico (0,36 g, 9,61 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 10 minutos, durante el cual la temperatura de adición de la mezcla de reacción se mantuvo entre 10-20 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió agua D.M. (40 ml) a la masa bruta anterior y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó a aproximadamente 1-5 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,4 g (rendimiento, 32,5 %) del compuesto deseado como un líquido marrón. CL-EM: m/z = 385,2 (M+H).

30

35

40

45

Etapa 4: Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)butanoico

A una solución de ácido (S,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino)butanoico (0,4 g, 13,6 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cuidadosamente paladio sobre carbono al 10 % con 50 % de humedad (0,120 g, 1,3 mmol). A continuación se burbujeó gas de hidrógeno en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 15-20 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite Hyflo. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con una cierta cantidad de metanol. El filtrado así obtenido se concentró a vacío para proporcionar 0,35 g (rendimiento, 87,06 %) del compuesto deseado como un líquido incoloro. CL-EM: m/z = 387,4 (M+H).

Nota: En esta etapa en particular, también observamos la ocurrencia de dechloración, su proporción se mantuvo variable. De esta manera, esta etapa se controló cuidadosamente y se procesó tan pronto finalizó.

Etapa 5: Ácido (S)-4-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico

A una solución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)butanoico (0,350 g, 2,7 mmol) en DMF (0,7 ml) se añadió K₂CO₃ (0,375 g, 2,7 mmol) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,408 g, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción, se añadió agua D.M. (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua helada (100 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 1 a 2 % de metanol en DCM. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,4 g (rendimiento, 56,8 %) del compuesto deseado como un líquido marrón. CL-EM: m/z = 777,6 (M+H).

Etapa 6: Preparación del ácido (S)-2-amino-4-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico

A una solución de ácido (S)-4-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (0,4 g, 0,78 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción que dio como resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se separó por decantación; el sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó a vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1 % en fase móvil agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones de producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado como sal de HCl (0,0253 g, 8,6 % de rendimiento). CL-EM: m/z = 576,8 (M+H).

Ejemplo 18: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético

El compuesto **18** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo por N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-ilo)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 517,8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 7,81 - 7,8 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,4, 1H), 7,31 - 7,34 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,90 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 2H), 2,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,03 - 2,08 (m, 2H).

Ejemplo 19: Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenilo)propilo)piperidin-3-carboxílico

El compuesto **19** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con piperidin-3-carboxilato de metilo en la etapa 2. CL-EM: m/z = 589,8 (M+H).

Ejemplo 20: Ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético

El compuesto **20** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído con 2-hidroxibenzaldehído en la etapa 1. CL-EM: m/z = 500,8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,90 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,44 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (a, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 1,92 (a, 2H).

Ejemplo 21: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético

El compuesto **21** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo por 2,4,5-trifluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo en la etapa 4. CL-EM: m/z = 517,8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,83 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,3 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,89 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,09 - 3,16 (m, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 - 2,07 (m, 2H).

Ejemplo 22: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

El compuesto **22** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por el éster metílico de beta alanina en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 2,4,5-trifluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo en la etapa 4. CL-EM: m/z = 531,8 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,83 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,35 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,90 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,78 (m, 4H), 1,97 - 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 23: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

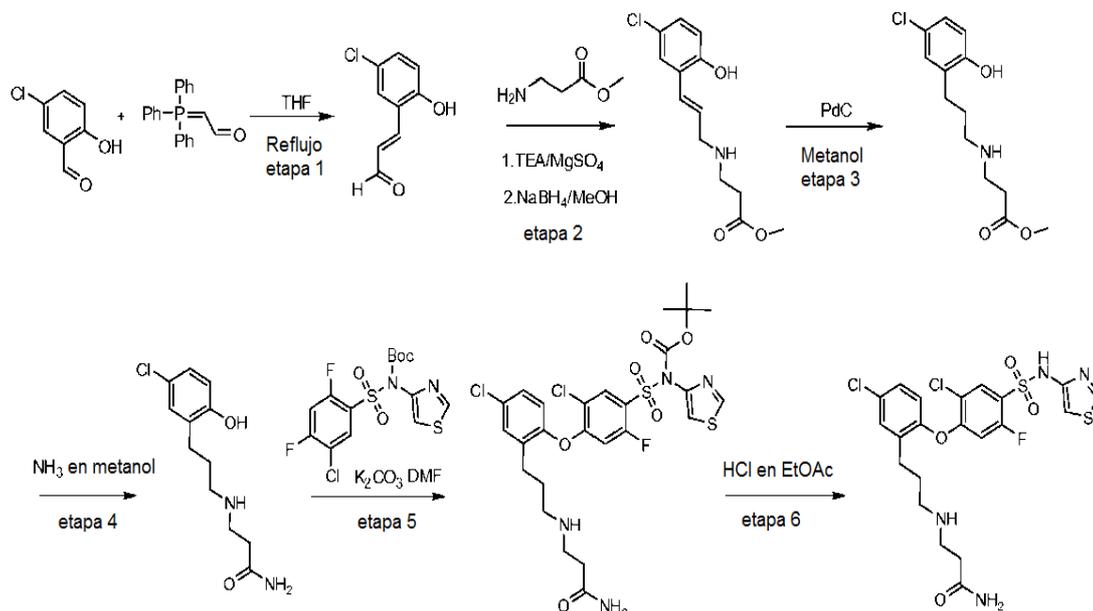
El compuesto **23** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con éster metílico de beta alanina en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con el (3-ciano-4-fluorofenil)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo en la etapa 4. CL-EM: m/z = 520,9 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,99 - 2,07 (m, 2H).

Ejemplo 24: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de metilo

El compuesto **24** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** sin hidrólisis del éster metílico (etapa 5). CL-EM: m/z = 548,4 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,38 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 2H).

Ejemplo 25: Ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico

El compuesto **25** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído con 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído en la etapa 1, y reemplazando el éster metílico de glicina con el éster metílico de beta-alanina en la etapa 2. CL-EM: m/z = 531,9 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,13 (m, 3H), 6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 - 2,03 (m, 2H).

Ejemplo 26: 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanamida**Esquema 11****5 Etapa 1: Preparación del 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído**

A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 127 mmol) en THF (300 ml) se añadió (formilmetileno)trifenilfosforano (43 g, 140 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 20 g (rendimiento, 87 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 181,34 (M-H).

Etapa 2: Preparación del 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino]propanoato de metilo

A una solución de 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído (1,0 g, 5,47 mmoles) y clorhidrato de éster metílico de β -alanina (0,917 g, 6,57 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió sulfato de magnesio (1,317 g, 1,09 mmol) y TEA (2,3 ml, 16,41 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío. La masa concentrada así obtenida se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a 5-10 °C. A esta mezcla de reacción fría, se añadió luego borohidruro sódico (0,620 g, 16,41 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 10-20 minutos, durante la adición la temperatura se mantuvo entre 10-20 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. A la masa bruta resultante se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó a aproximadamente 1-5 % de metanol en DCM. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,9 g (rendimiento, 61 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 270,6 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanoato de metilo

A una solución de 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino]propanoato (0,35 g, 1,3 mmol) en metanol (20 ml) se añadió cuidadosamente 10 % de paladio sobre carbono con 50 % de humedad (0,104 g, 0,065 mmol). Luego se burbujeó gas de hidrógeno en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se controló en TLC usando acetato de etilo como fase móvil. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con una cierta cantidad de metanol. El filtrado así obtenido se concentró a vacío para proporcionar 0,3 g (rendimiento, 85 %) del líquido incoloro del compuesto deseado. m/z = 272,6 (M+H).

Etapa 4: Preparación de la 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanamida)

Una solución de 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanoato de metilo (0,3 g, 1,08 mmol) en amoníaco metanólico (10 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado (35 ml) durante un tiempo período de 12 horas. Una vez completada la reacción, el metanol se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 30-40 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,16 g (rendimiento, 33,9 %) del compuesto deseado como un líquido incoloro. $m/z = 257,2$ (M+H).

10 Etapa 5: Preparación del 3-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)propanoato de metilo

15 A una solución de 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanoato (0,09 g, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K_2CO_3 (0,145, 1,05 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,143 g, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 20 a 25 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,15 g (rendimiento, 66,2 %) del compuesto deseado como un sólido. Este material se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación y análisis adicionales. El material se usó directamente para la siguiente etapa.

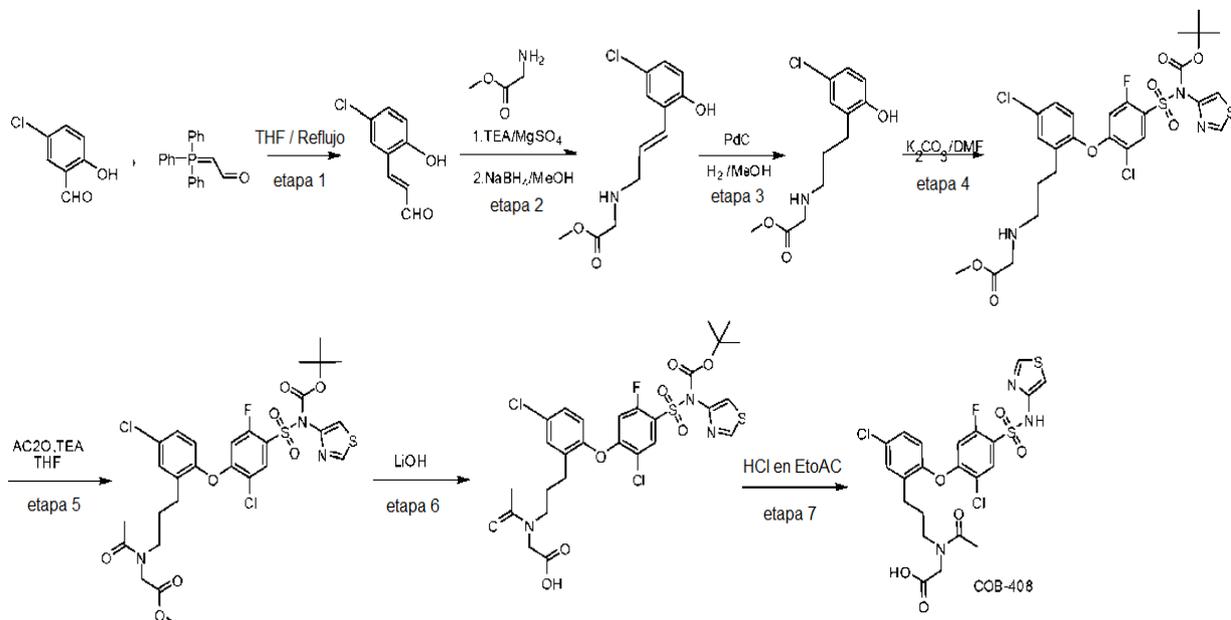
25 Etapa 6: Preparación del 3-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil)fenoxi)fenil)propilamino)propanamida)fluorofenilsulfonil(tiazol-4-il (carbamato)

30 A una solución de 3-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonilo)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)propanoato 0,15 g, 0,23 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción que dio como resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se separó por decantación; el sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó a vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones de producto puro obtenidas por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado como sal HCl (0,009 g, 7,1 % de rendimiento). CL-EM: $m/z = 548,8$ (M+H). RMN de 1H (MeOD), δ 8,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 - 7,37 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,02 - 3,06 (m, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 4H), 1,99 - 2,03 (m, 2H),

40

Ejemplo 27: Ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético.

Esquema 12



5

Etapa 1: Preparación de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído

A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 127 mmol) en THF (300 ml) se añadió (formilmetileno)trifenilfosforano (43 g, 140 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 20 g (rendimiento, 87 %) del compuesto deseado en forma de un sólido amarillo CL-EM: m/z = 183,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación del (E)-2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino)acetato de metilo

A una solución de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)acrilaldehído (1,0 g, 5,4 mmol) y clorhidrato de éster metílico de glicina (0,590 g, 6,55 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió sulfato de magnesio (1,5 g, 10,9 mmol) y trietilamina (2,28 ml, 16,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró luego al vacío. La masa concentrada así obtenida se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. A la mezcla anterior, se añadió borohidruro sódico (0,606 g, 16,38 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 10 minutos; durante la adición la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 10-20 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (40 ml) a la masa bruta anterior y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó a alrededor de 2-3 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,8 g (rendimiento, 57,4 %) del compuesto deseado como un líquido marrón. CL-EM: m/z = 256,07 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino)acetato de metilo

A una solución de (E)-2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)alilamino)acetato de metilo (0,8 g, 3,13 mmol) en metanol (50 ml) se añadió cuidadosamente hidróxido de paladio (0,199 g, 0,09 mmol). A continuación, se burbujeó gas hidrógeno en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con una cierta cantidad de metanol. El filtrado así obtenido se concentró a vacío para proporcionar 0,7 g (rendimiento, 86,81 %) de compuesto en forma de líquido incoloro. CL-EM: m/z = 258,07 (M+H).

40

Etapa 4: Preparación del 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)acetato de metilo

5 A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino)acetato de metilo (0,7 g, 2,72 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió K₂CO₃ (1,12g, 8,17 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (1,22 g, 2,996 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 0,54 g (rendimiento, 30,64 %) del compuesto como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 646,20 (M+H).

Etapa 5: Preparación del 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acetato de metilo.

15 A una solución de 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propilamino)acetato de metilo (0,35 g, 0,54 mmol) en THF (5 ml) se añadió trietil amina (0,22 ml, 1,62 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 5-10 minutos. Se añadió anhídrido acético (0,102 ml, 1,08 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por trituración con éter dietílico. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,35 g (rendimiento, 94,01 %) del compuesto deseado como un sólido marrón. CL-EM: m/z = 690,5 (M+H).

Etapa 6: Preparación del ácido 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acético

30 A la solución de 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acetato de metilo (0,35 g, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,212 g, 5,07 mmol) en agua (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada (15 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó a continuación a un pH entre 4-6 con ácido clorhídrico 1N acuoso. La solución acuosa ácida resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 0,3 g (rendimiento, 87,49 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación y análisis adicionales. CL-EM: m/z = 676,41 (M+H).

Etapa 7: Preparación del ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético

40 A la solución de ácido 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acético (0,3 g, 0,44 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción que dio como resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se separó por decantación; el sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó a vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando ácido clorhídrico al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones de producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado como sal HCl (0,060 g, 23,47 % de rendimiento). CL-EM: m/z = 575,92 (M+H).

Ejemplo 28: Ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético

55 El compuesto 28 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 11 reemplazando el éster metílico de glicina por 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 601,2 (M+H).

Ejemplo 29: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

65 El compuesto 29 fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 11 reemplazando el éster metílico de glicina por el éster metílico de beta alanina en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonilo (tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 547,9 (M+H). RMN de ¹H (MeOD), δ 8,05 (d, J = 6,8

Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,00 - 2,03 (m, 2H).

5 **Ejemplo 30: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida**

El compuesto **30** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por la 2-amino-N-metilacetamida en la etapa 2. CL-EM: $m/z = 547,1$ (M+H).
 10 RMN de ^1H (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H).

15 **Ejemplo 31: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) bencenosulfonamida**

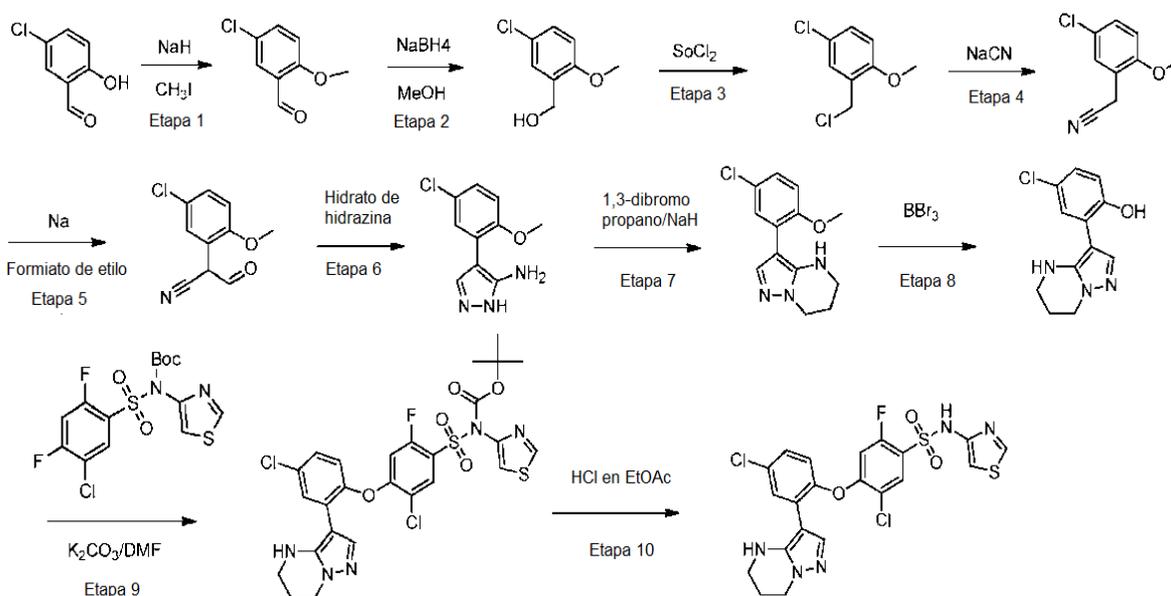
El compuesto **31** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por la 2-(metilsulfonil)etanamina en la etapa 2. CL-EM: $m/z = 581,8$ (M+H).
 20 RMN de ^1H (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,33 - 3,50 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 2,65 - 2,68 (m, 2H), 1,95 - 2,03 (m, 2H).

25 **Ejemplo 32: Ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil) piperidin-4-carboxílico**

El compuesto **32** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por piperidin-4-carboxilato de metilo en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: $m/z = 589,6$ (M+H).

30 **Ejemplo de referencia 33: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) bencenosulfonamida.**

Esquema 13



35 **Etapa 1: Preparación del 5-cloro-2-metoxibenzaldehído**

Una solución de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (20 g, 128 mmol) en DMF (70 ml) se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. Se añadió hidruro sódico (7,69 g, 192 mmol) a la solución anterior en pequeñas porciones durante un período de 20 minutos. A continuación se añadió yoduro de metilo (23,8 ml, 384 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción anterior mientras se mantenía su temperatura por debajo de 15 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución fría saturada de cloruro de amonio (250 ml) para obtener precipitados blancos. Los

precipitados así formados se filtraron y secaron a vacío. El sólido resultante se trituró con 100 ml de pentano:éter dietílico (4: 1) para proporcionar 18 g (rendimiento, 82,58 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 170,1 (M+H).

5 Etapa 2: Preparación de (5-cloro-2-metoxifenil)metanol

Una solución de 5-cloro-2-metoxibenzaldehído (18 g, 105,8 mmol) en metanol (100 ml) se enfrió a una temperatura entre 5 y 10 °C. A la solución anterior, se añadió borohidruro sódico (11,8 g, 317 mmoles) en porciones durante un período de 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~ 2 horas. La reacción se controló mediante TLC usando acetato de etilo:hexano (1:1) como fase móvil. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. A la masa bruta resultante, se añadió agua fría (200 ml) para obtener un precipitado blanco. El precipitado así formado se filtró y se secó para proporcionar 16 g (rendimiento, 87,8 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. El material se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Etapa 3: Preparación de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metoxibenceno

Una solución de 5-cloro-2-metoxifenil)metanol (16 g, 94 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. A la solución anterior, se añadió cloruro de tionilo (11 ml, 140 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. A la masa bruta resultante, se añadió agua fría (150 ml) para obtener precipitados blancos. El precipitado así formado se separó por filtración y se secó a vacío para proporcionar 12 g (rendimiento, 67,9 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. El material se usó directamente para la siguiente etapa.

25 Etapa 4: Preparación del 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo

A una solución de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metoxibenceno (12 g, 63,15 mmol) en DMSO (60 ml) se añadió cuidadosamente cianuro de sodio (4,4 g, 95,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se calentó después a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 ml) para obtener precipitados. El precipitado así formado se separó por filtración y se secó a vacío para proporcionar 10 g (rendimiento, 87,46 %) del compuesto deseado como un sólido blanquecino. El material se usó directamente para la siguiente etapa.

35 Etapa 5: Preparación del 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo

A una solución de 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo (10 g, 47,84 mmol) en formiato de etilo (50 ml) se añadió metal de sodio (4,4 g, 95,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (100 ml) y diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción y la solución se ajustó a pH 3 con la ayuda de ácido clorhídrico concentrado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó a aproximadamente 0,7 a 0,9 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 9 g (rendimiento, 77,94 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 208,0 (M-H).

45 Etapa 6: Preparación de la 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (9 g, 43 mmol) en etanol (90 ml) se añadió hidrato de hidrazina (4,3 g, 86,12 mmol) y ácido acético glacial (2,7 ml, 51,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a aproximadamente 0,9 a 1,1 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 7 g (rendimiento, 72,8 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 224,1 (M+H).

60 Etapa 7: Preparación de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- α]pirimidina

Una solución de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (3 g, 13,45 mmol) en DMF seco (15 ml) se enfrió a una temperatura entre 5-10 °C. Se añadió hidruro sódico (0,806 g, 20,17 mmoles) a la solución anterior en pequeñas porciones durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 5-10 °C, después de lo cual se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (1,78 ml, 17,48 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante un período de 4 horas. Una vez completada la reacción,

la solución se diluyó con agua fría (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 1,2 a 1,5 % de metanol en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,65 g (rendimiento, 18,36 %) del compuesto deseado como un semisólido. CL-EM: m/z = 264,2 (M+H).

Etapa 8: Preparación del 4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenol

Una solución de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidina (0,65 g, 1,9 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a una temperatura intermedia entre 5-10 °C. A la solución anterior, se añadió gota a gota tribromuro de boro en diclorometano (4,7 ml, 4,75 mmoles) durante un período de 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con agua fría (40 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 0,65 g (rendimiento, 81,24 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 250,2 (M+H).

Etapa 9: Preparación del 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

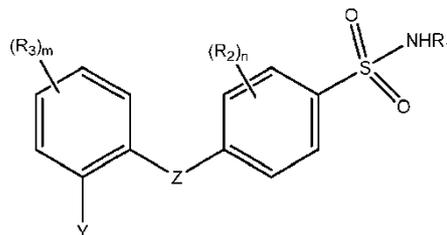
A una solución de 4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenol (0,5 g, 2,008 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,556 g, 4,016 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,989 g, 2,409 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado se eluyó a alrededor de 40 a 50 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,4 g (rendimiento, 31,18 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. EM-CL: m/z = 640,1 (M+H).

Etapa 10: Preparación de la 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,4 g, 0,626 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió pentano (20 ml) a la mezcla de reacción que dio como resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se separó por decantación; el sólido así obtenido se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó al vacío. El material en bruto resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando ácido clorhídrico al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo. La evaporación de las fracciones de producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado como sal HCl (0,130 g, 38,6 % de rendimiento). CL-EM: m/z = 539,78 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,14 (p, J = 6,0 Hz, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),



Fórmula (I)

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

Z es -O- o -S-;

Y es $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$

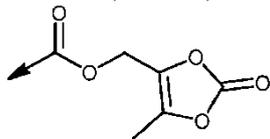
R₁ es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R₂ es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CN;

R₃ es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo(C₁-C₁₂) o alcoxi(C₁-C₁₂);

R₉ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), pirazolilo o piridinilo; en la que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, y -NR₁₁R₁₂; en la que R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R₁₀ es R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,



-COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; o R₉ y R₁₀ juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, y alcoxi(C₁-C₈);

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que:

- Z es -O-.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que R₁ es:

- un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o
- un heterociclo aromático de 5 elementos con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de azufre; o
- piridilo o pirimidinilo; o
- un tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo; o
- 1,2,4-tiadiazol-5-ilo; o en la que R₁ es preferiblemente tiazolilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es independientemente en cada aparición -F o -Cl.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

- n es 1, 2 o 3, en particular n es 2 y/o
- m es 1, 2 o 3, en particular m es 1

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₃ es independientemente en cada aparición -H, -F, -Cl o -Br, en particular -H o -Cl, más particularmente -Cl.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₉ es alquilo(C₁-C₆); en el que R₉ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH₂ y -NH₂; o en el que R₉ es metilo o etilo.
- 5 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₉ está además sustituido con -COOH.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₁₀ es -H, -COMe, -COOEt; o en el que R₁₀ es preferiblemente -H.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₉ y R₁₀ juntos forman
- un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH y -NH₂; o
 - un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂; o
 - una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt y -NH₂; o
 - una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₂-COOH y -NH₂.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular en el que la composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.
- 25 12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o tratamiento del dolor en un sujeto.
- 30 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesita y en el que la cantidad efectiva es eficaz para aliviar el dolor en un sujeto, en el que el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 muestra una reducción de la respuesta al dolor en un ensayo de formalina en la fase 1 o fase 2, o ambas, en una dosis entre 0,1 mg/kg y 1.000 mg/kg, en una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg, o en una dosis entre 1 mg/kg y 50 mg/kg.
- 35 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que el dolor es dolor nociceptivo, tal como el resultante de un traumatismo físico (por ejemplo, un corte o contusión de la piel, o una quemadura química o térmica), artrosis, artritis reumatoide o tendinitis; dolor miofascial; dolor neuropático, como el asociado con ictus, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, fibromialgia o neuropatía dolorosa inducida iatrogenamente por medicamentos; o dolor mixto (es decir, dolor con componentes nociceptivos y neuropáticos); dolor visceral; cefalea (por ejemplo, cefalea migrañosa); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor de mantenimiento simpático; causalgia; atrofia de Sudeck del hueso; algoneurodistrofia; síndrome de la mano-hombro; distrofia postraumática; disfunción autónoma; dolor autoinmunitario; dolor relacionado con la inflamación; dolor relacionado con el cáncer; dolor del miembro fantasma; síndrome de fatiga crónica; dolor postoperatorio; dolor de lesión medular; dolor central post-ictus; radiculopatía; sensibilidad a la temperatura, tacto ligero o cambio de color en la piel (alodinia); dolor de afecciones hipertérmicas o hipotérmicas; y otras afecciones dolorosas (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino); dolor crónico; o dolor agudo; en particular dolor neuropático o inflamatorio.
- 45 15. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el uso da como resultado la inhibición de un canal de sodio regulado por voltaje, en particular el uso da como resultado la inhibición de NaV1.7.
- 50