

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 598**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2014 PCT/US2014/054764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15038533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2014 E 14843353 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3043787**

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

30 Prioridad:

**10.09.2013 US 201361876046 P**

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

**26.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

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

ES 2 687 598 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 y la diabetes

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. Se proporcionan además en la presente memoria compuestos para el tratamiento o prevención de la diabetes.

15 **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.

20 Dolor

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.

35 Prediabetes y diabetes

La prediabetes y la diabetes describen un grupo de enfermedades metabólicas con altos niveles de azúcar en sangre durante períodos prolongados de tiempo. La diabetes puede ser el resultado de la producción insuficiente de la hormona peptídica, insulina. En otros casos, la diabetes puede ser el resultado de la resistencia a la insulina, es decir, la incapacidad de las células para responder apropiadamente a la insulina. Si los niveles de azúcar en sangre son más altos que lo normal, pero no suficientemente altos para un diagnóstico de diabetes, el sujeto es prediabético. Hay tres tipos principales de diabetes: primero, el tipo 1 es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir niveles suficientes de insulina. Segundo, el tipo 2, es el resultado de la resistencia a la insulina. Tercero, la diabetes gestacional se presenta cuando la mujer embarazada sin antecedentes de diabetes desarrolla un alto nivel en sangre de glucosa. Otro tipo de diabetes es la diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA). La LADA es el término más común que describe pacientes con un fenotipo diabético tipo 2 combinado con anticuerpos anti-isletos y un fallo celular lentamente progresivo.

Por ejemplo, la diabetes tipo 2, es una enfermedad grave y prevalente. Aproximadamente 25,8 millones de personas solo en los Estados Unidos padecen diabetes, por lo que la diabetes tipo 2 representa aproximadamente 90-95 % de todos los casos diagnosticados de diabetes. Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 2014/0228353 A1 en párrafo [0002]. El número de americanos con diabetes se ha más que triplicado de 1980 a 2008. *Id.* La diabetes también es cada vez más prevalente en otras partes del mundo, tal como en ciertos países asiáticos. *Id.* Los rápidos cambios en la economía y estilo de vida, por ejemplo, en India y China, han conducido a una dieta más pobre y a un estilo de vida más sedentario entre la población general, provocando que la diabetes llegue a ser una cuestión principal de salud. *Id.* Sigue existiendo una necesidad continua por nuevas y mejoradas terapias que afronten esta cuestión creciente de salud.

60 **3. Sumario**

En un aspecto la invención proporciona un compuesto, en el que el compuesto es 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma

estereoisómera o tautómera del mismo; ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; o ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

5 En una realización el compuesto es el 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

10 En otra realización el compuesto es el ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

15 En otra realización el compuesto es el ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo

20 En otra realización el compuesto es el ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

25 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto en el que el compuesto es el ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; o ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.

35 En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto o una composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor en un sujeto.

En una realización el compuesto es eficaz para inhibir el canal de sodio regulado por voltaje NaV1.7.

40 En otra realización el dolor es neuropático, dolor nociceptivo o dolor inflamatorio.

En otra realización el dolor es dolor neuropático.

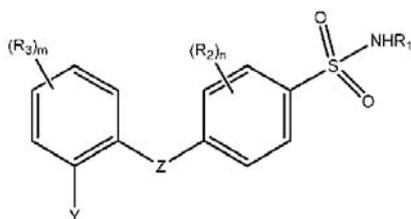
45 En otra realización el compuesto es eficaz para aliviar el dolor en el sujeto, y el compuesto muestra una reducción en la respuesta al dolor en el Ensayo de formalina (en fase 1 o fase 2, o ambas), a una dosis entre 0,1 mg/kg y 1.000 mg/kg, a una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg, a una dosis entre 1 mg/kg y 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 iatrógenamente 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; dolor agudo; dolor debido a neuromas o dolor o prurito asociado con canalopatías (por ej., neuralgia de las fibras pequeñas, IEM o enfermedad de Raynaud) o prurito de diferente origen (por ej., prurito alérgico).

60 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes.

65

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes.

5 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:

10 Z es -O- o -S-;

Y es -X-C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, o 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo);

X es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;

R<sub>1</sub> es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> o -CN;

15 R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean ninguno de los dos H; y

20 al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CN, -OH, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; en la que:

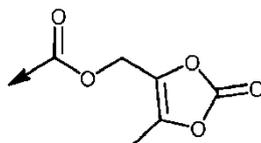
R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos;

25 R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), pirazolilo o piridinilo; en la que R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR<sub>11</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -OH, -CN, -OR<sub>11</sub>,

y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos,

30 R<sub>10</sub> es R<sub>11</sub>, -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,

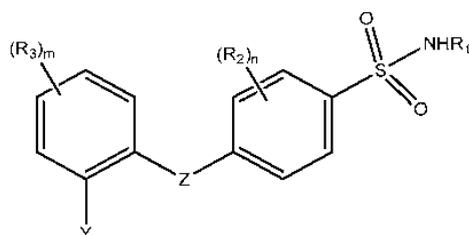


, -COO-CH(CH<sub>3</sub>)OCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>11</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

35 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

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

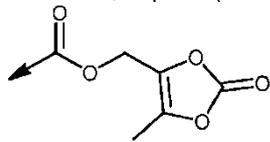
40 En la presente memoria se proporcionan además los compuestos de Fórmula (I')



Fórmula (I')

que son aquellos en la que

R<sub>10</sub> es R<sub>11</sub>, alquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>,



5 5-metil-2-oxo-1,3-dioxo-4-il,

-COO-CH(CH<sub>3</sub>)OCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -COOR<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>11</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está condensado con un heteroarilo de 5 elementos y

en el que el resto de los sustituyentes son lo definido en el párrafo [0009] anterior.

15 En un caso determinado, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>.

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

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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

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

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en los que R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH<sub>2</sub> y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo o etilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> está adicionalmente sustituido con -COOH.

55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H y R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que R<sub>9</sub> está adicionalmente sustituido con -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, y en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONH<sub>2</sub>. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo y en los que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONH<sub>2</sub>.

60 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H, -COMe, -COOEt. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H o -COMe. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H.

- 5 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que  $R_9$  y  $R_{10}$  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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que  $R_9$  y  $R_{10}$  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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.
- 10 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que  $R_9$  y  $R_{10}$  juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-COOMe, -CH<sub>2</sub>-COOEt y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que  $R_9$  y  $R_{10}$  juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.
- 15 En un determinado caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es -X-C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es un heterociclo aromático de 5 o 6 elementos, con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.
- 20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.
- 25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.
- 30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que n es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que n es 2.
- 35 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Z es -O-.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.
- 40
- 45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que m es 1.
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que X es heteroarilo de 5 o 6 elementos. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que X es piridilo o pirimidinilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que X es piridilo.
- 50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>).
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.
- 55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con -CO<sub>2</sub>H.
- 60 En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-ilo.
- 65 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

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

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

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, 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, 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, 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)piperidina-4-carboxílico, 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)piperidina-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)piperidina-3-carboxílico, ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético, 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, 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)clorofenil)propil)-piperidin-4-il)-acético, 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)-5-amino)-propil)fenoxi)-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida, ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)-piperidina-4-carboxílico, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5- $\alpha$ ]-pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)-benzenosulfonamida, 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, o 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)-bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

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

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)-etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)-bencenosulfonamida, 4-2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-cloro-fenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida, 10 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)-acético, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida, 15 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopentilo, 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopropilo, 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de metilo, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((pentiloxi)-carbonil)amino)acético, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)-amino)acético, 20 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-dihidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida, 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol)bencenosulfonamida, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro(tiazol-2-il)bencenosulfonamida, 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(tiazol-4-il)benceno-sulfonamida, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)-amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)-bencenosulfonamida, 25 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)-sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)-amino)acético, 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-(but-2-in-1-il)(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-5-amino)acético, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)-amino)-acético, 30 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de etilo, o 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o 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)-5-picolinamido)propanoico, ácido 2-(4-(2-(4-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)-picolinamido)propanoico, o 40 ácido 3-((3-(2-(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) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto es

45 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((pentiloxi)-carbonil)amino)acético, o ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

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

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético, 55 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)-sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)-acético, o 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

60 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.

65 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 Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

Se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento del dolor que comprenden el uso de un compuesto de Fórmula (I) o 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.

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o 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.

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) o 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) o 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 entre 1 mg/kg a 50 mg/kg, o en una 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 es dolor nociceptivo, tal como el resultante de un traumatismo físico (por ejemplo, un corte o contusión de la piel, incluido dolor quirúrgico o dental, 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); síndrome de dolor regional complejo "CRPS"; CRPS tipo I; CRPS tipo II; distrofia simpática refleja "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; dolor agudo; dolor debido a neuomas o dolor o prurito asociado con canalopatías (por ej., neuralgia de las fibras pequeñas, eritromegalia hereditaria ("IEM") o enfermedad de Raynaud) o prurito de diferente origen (por ej., prurito alérgico).

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) o 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.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o prevenir la prediabetes, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (I'), o una farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o prevenir la diabetes, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (I'), o una farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

También en la presente memoria se proporcionan métodos para reducir la glucosa en el plasma o sangre en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (I'), o una farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

Adicionalmente en la presente memoria se proporcionan métodos para reducir la hemoglobina glicada en sangre o plasma que lo necesita, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (I'), o una farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En una realización, el sujeto tiene prediabetes.

En otra realización, el sujeto tiene diabetes. En ciertas realizaciones, la diabetes es diabetes gestacional, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, o diabetes autoinmunitaria latente de adultos.

## 4. Descripción detallada

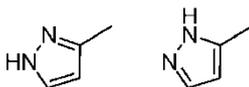
### 4.1 Definiciones

5 Un "Compuesto" o "Compuestos" como se usa en la presente memoria comprende un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (I'), un compuesto de Fórmula (Ia), un compuesto de Fórmula (I'a), un compuesto de Fórmula (Ib), un compuesto de Fórmula (Ic), un compuesto de Fórmula (Id), un compuesto enumerado en la Tabla 1, un compuesto enumerado en la Tabla 2, o un compuesto enumerado en la Tabla 3.

10 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 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, cloroprocaína, 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*, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

25 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).

50 "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:



55 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 memoria están dentro del alcance de la presente divulgación.

60 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 o un heterocicloalquilo de 4 a 8 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 "alqueno" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada parcialmente insaturado que tiene, por ejemplo, de 3 a 6 átomos de carbono, de 3 a 4 átomos de carbono, o 3 átomos de carbono. Los grupos alqueno representativos incluyen alilo, propenilo y similares.

Un grupo "alquino" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada parcialmente insaturado que tiene, por ejemplo, de 3 a 6 átomos de carbono, de 4 a 6 átomos de carbono, o 3 átomos de carbono. Los grupos alquino representativos incluyen propinilo, butinilo 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. En una realización, el sujeto es un paciente.

Un "adulto" se refiere a un ser humano de más de 30 años de edad.

#### 4.2 Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra el cambio en la ingesta de alimento medido en el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina en ratas. El cambio en la ingesta de alimentos se muestra para un grupo de vehículo de antidiabético, un grupo de tratamiento con el compuesto de prueba, y un grupo simulado. El grupo de tratamiento con el compuesto de prueba antidiabético recibió una dosis de 60 mg/kg/día del compuesto 49 durante 9 días. El comienzo y final del período de tratamiento se indican con una línea de puntos.

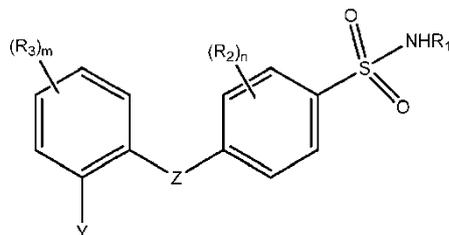
La **Figura 2** muestra el cambio en el nivel de glucosa medido en el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina en ratas. El cambio en los niveles de glucosa se muestra para un grupo de vehículo de antidiabético, un grupo de tratamiento con el compuesto de prueba, y un grupo simulado. El grupo de tratamiento con el compuesto de prueba antidiabético recibió una dosis de 60 mg/kg/día del compuesto 49 durante 9 días. El comienzo y final del período de

tratamiento se indican con una línea de puntos.

La **Figura 3** muestra el cambio en la ingesta de agua medido en el modelo para diabetes inducida por estreptozotocina en ratas. El cambio en los niveles de glucosa se muestra para un grupo de vehículo de antidiabético, un grupo de tratamiento con el compuesto de prueba, y un grupo simulado. El grupo de tratamiento con el compuesto de prueba antidiabético recibió una dosis de 60 mg/kg/día del compuesto 49 durante 9 días. El comienzo y final del período de tratamiento se indican con una línea de puntos.

### 4.3 Compuestos

En la presente memoria se proporcionan 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-;

Y es -X-C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, o 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-(2-ilo o 3-ilo);

X es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;

R<sub>1</sub> es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean ninguno de los dos H; y

al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CN, -OH, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; en la que:

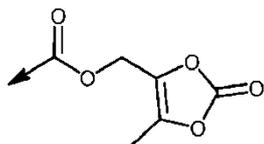
R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos;

R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), pirazolilo o piridinilo; en la que R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR<sub>11</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -OH, -CN, -OR<sub>11</sub>,

y -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 6 elementos

R<sub>10</sub> es R<sub>11</sub>, -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,

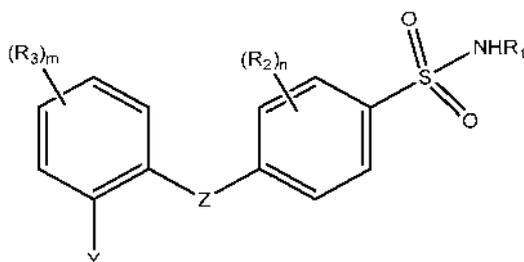


, -COO-CH(CH<sub>3</sub>)OCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman un anillo piperazinona o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en la que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOR<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>11</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y

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

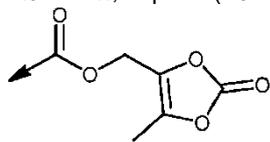
En la presente memoria se proporcionan además los compuestos de Fórmula (I')



Fórmula (I')

que son aquellos en la que

5 R<sub>10</sub> es R<sub>11</sub>, alquínilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxo-4-il,

-COO-CH(CH<sub>3</sub>)OCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -COOR<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>11</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está condensado con un heteroarilo de 5 elementos y

en el que el resto de los sustituyentes son lo definido en el párrafo [0082 anterior].

En un determinado caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiadiazol-4-ilo

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en el que R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH<sub>2</sub> y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I')

son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo o etilo. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> está adicionalmente sustituido con -COOH.

5 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H y R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en el que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> y en el que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo y en los que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONH<sub>2</sub>.

10 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H, -COMe, -COOEt. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H o -COMe. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H.

15 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-COOMe, -CH<sub>2</sub>-COOEt y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.

25 En cierto caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Y es -X-C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

35 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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

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

50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

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

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>).

65 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo.

5 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

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

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

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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

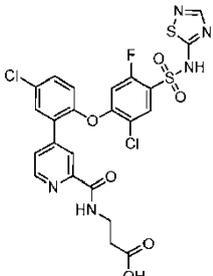
40 En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que Z es -O-.

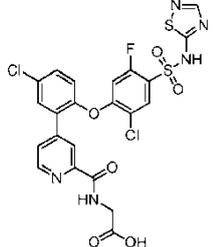
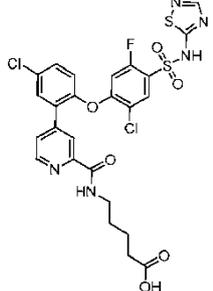
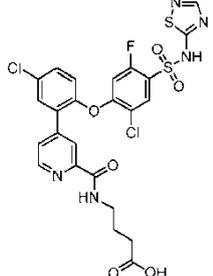
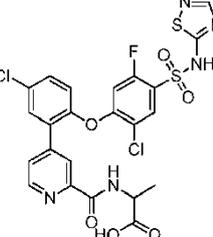
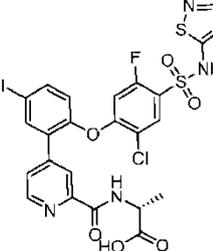
45 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

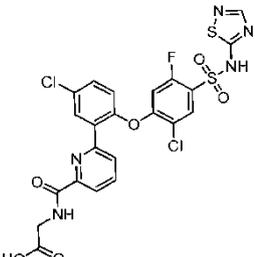
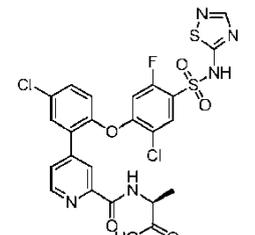
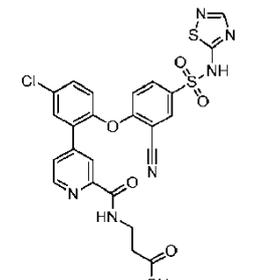
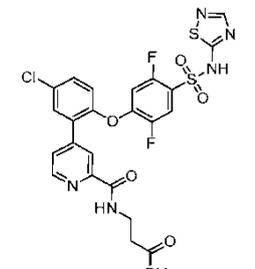
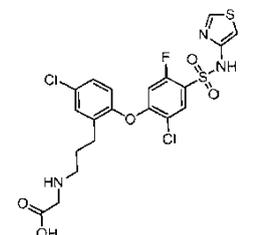
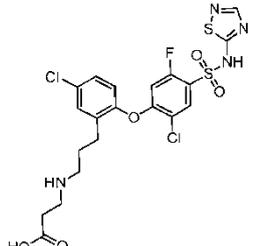
En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que m es 1, 2 o 3. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que m es 1.

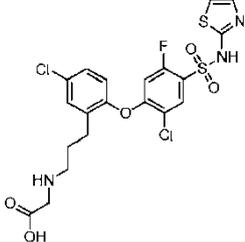
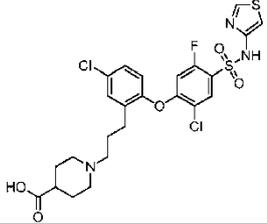
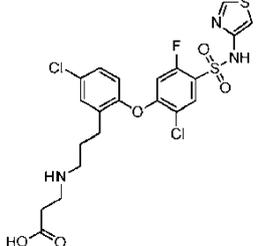
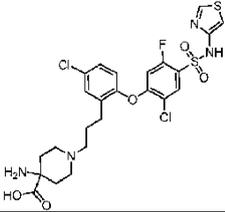
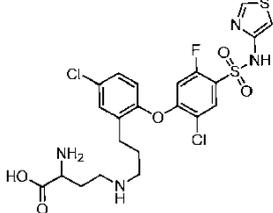
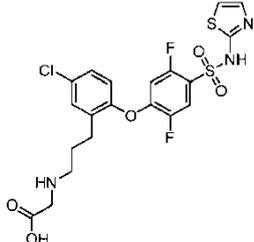
En un determinado caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

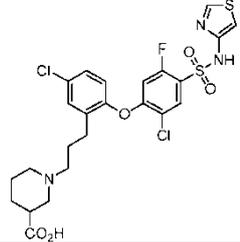
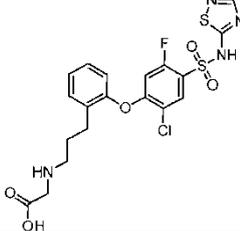
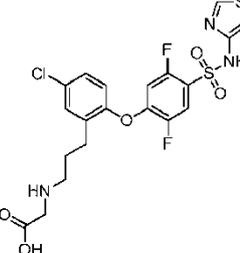
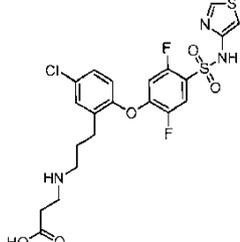
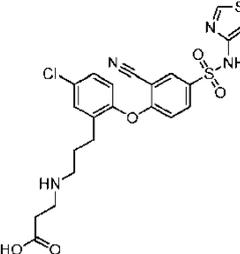
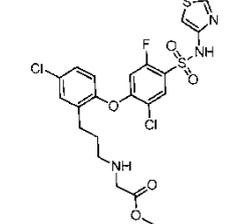
Tabla 1

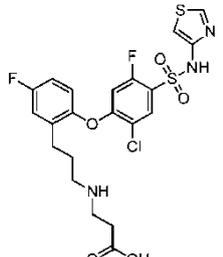
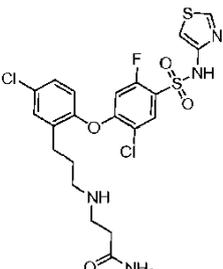
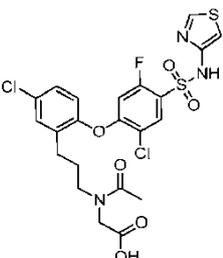
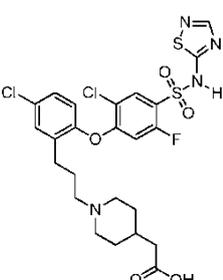
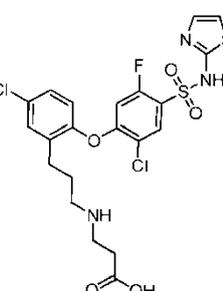
Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
1		Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

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		Ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético
8		Ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
9		Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cianofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
10		Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
11		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
12		Ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
13		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
14		Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)piperidin-4-carboxílico
15		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico
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
17		Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)butanoico
18		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
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
24		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de metilo

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
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
29		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
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-(metilsulfonil)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 un caso determinado, los compuestos de Fórmula (I) o 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 o forma tautómera farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Tabla 2

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre químico*
36		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)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

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre químico*
38		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil((1-(isobutiriloxi)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)benzenosulfonamida
41		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolin-3-oxopropil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida

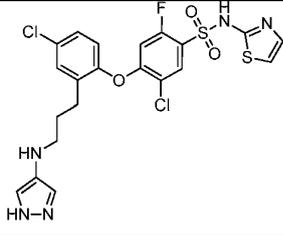
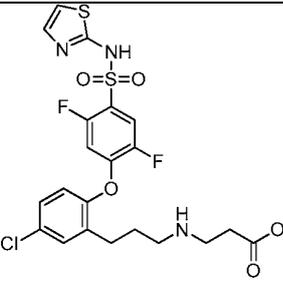
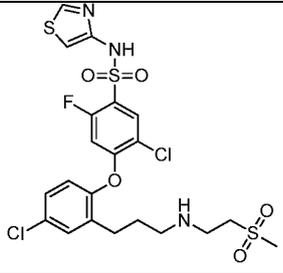
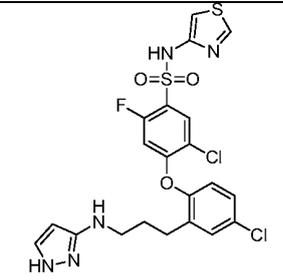
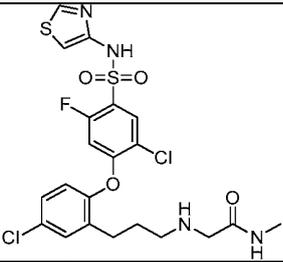
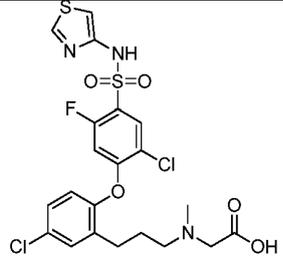
\* Nombres químicos generados automáticamente con ChemDraw Ultra, Versión 12.0.

En un determinado caso, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 3 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo. En una determinada realización, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') se seleccionan de los compuestos 49, 62, 65 y 66 de la Tabla 3 o una sal farmacéuticamente aceptable o forma tautómera del mismo.

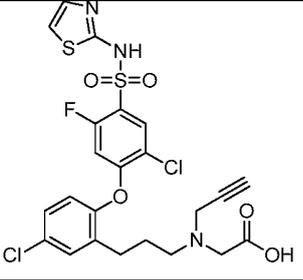
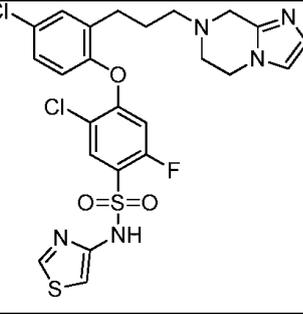
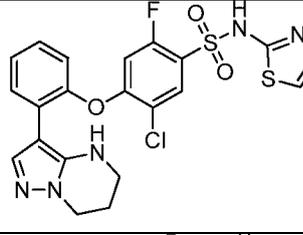
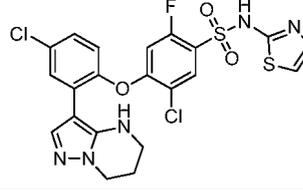
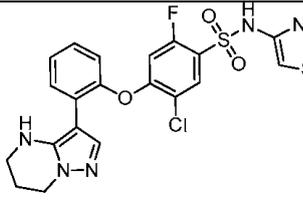
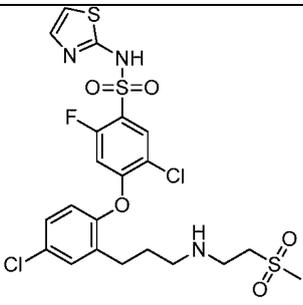
5

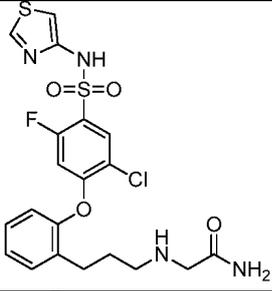
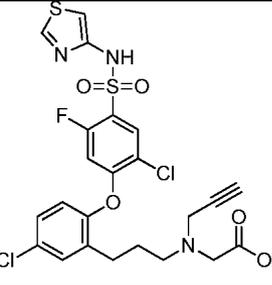
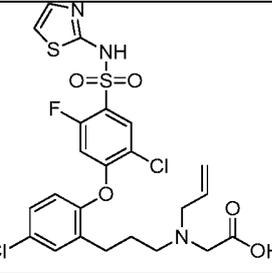
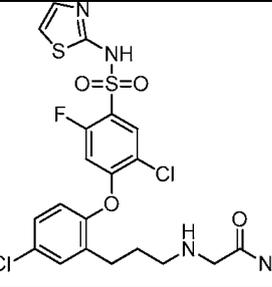
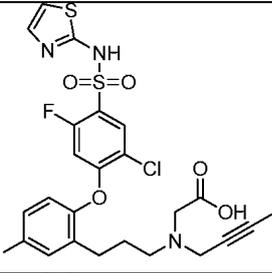
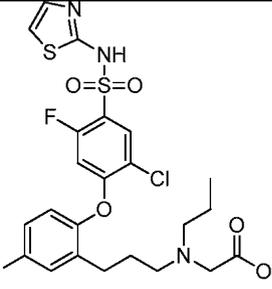
Tabla 3

Ejemplo	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)(etoxicarbonil)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

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
42		4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida
43		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico
44		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida
45		4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida
46		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida
47		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acético

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
48		<p>15-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida</p>
49		<p>2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida</p>
50		<p>2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopentilo</p>
51		<p>2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopropilo</p>
52		<p>2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de metilo</p>
53		<p>Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((pentiloxi)carbonil)amino)acético</p>

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
54		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
55		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-dihidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(thiazol-4-il)bencenosulfonamida
56		5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(thiazol-2-il)bencenosulfonamida
57		5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(thiazol-2-il)bencenosulfonamida
58		5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(thiazol-4-il)bencenosulfonamida
59		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(thiazol-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
60		2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida
61		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
62		Ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
63		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida
64		Ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético
65		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre químico*
66		Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico
67		Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
68		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato
69		2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida

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

5 Para las propuestas de esta divulgación, la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 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, la Tabla 2 o la Tabla 3.

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

10 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, Ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico o Ácido 3-((3-(2-4-(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 de los mismos.

15 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto es ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((pentiloxi)carbonil)amino)acético,

o ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético;

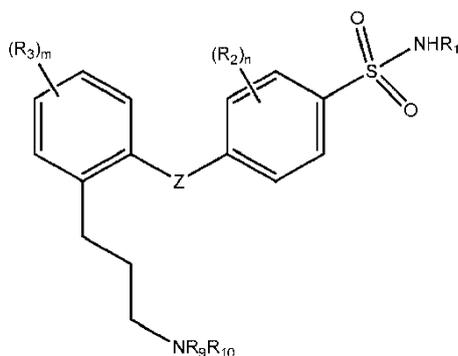
20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto es ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-

(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-  
 (tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,  
 5 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-  
 (tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-  
 il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-  
 2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)-acético, o  
 10 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4- il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

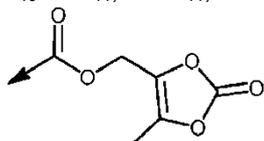
En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I') son aquellos en los que el compuesto es  
 15 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4 il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2 il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético, 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),



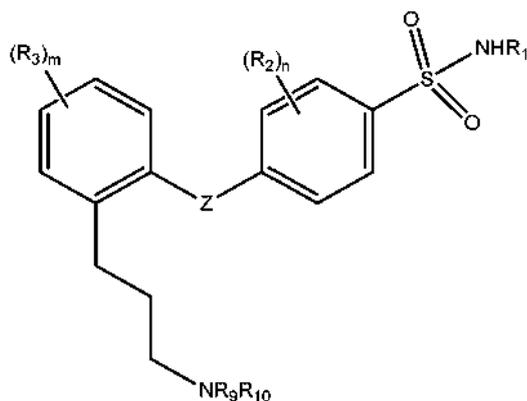
Fórmula (Ia)

20 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;  
 25 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  
 30 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 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);  
 R11 y R12 son independientemente H o alquilo(C1-C6), opcionalmente sustituido con un anillo  
 heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos; y  
 40 m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

En la presente memoria se proporcionan además los compuestos de Fórmula (I'a)

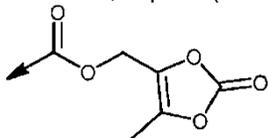


Fórmula (I'a)

que son aquellos en la que

5

R<sub>10</sub> es R<sub>11</sub>, alquínilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquénilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxo-4-il,

10

-COO-CH(CH<sub>3</sub>)OCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -COOR<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>11</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 elementos, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está condensado con un heteroarilo de 5 elementos y

15

en el que el resto de los sustituyentes son lo definido en el párrafo [00131] anterior.

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

20

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

25

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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 (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiadiazol-4-ilo.

30

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

35

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

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

40

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

45

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en el que R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -CONH<sub>2</sub> y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo o etilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> está adicionalmente sustituido con -COOH.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>10</sub> es H y R<sub>9</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que R<sub>9</sub> está adicionalmente sustituido con -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, y en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONH<sub>2</sub>. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> es metilo y en los que R<sub>9</sub> está además sustituido con -CONH<sub>2</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H, -COMe, -COOEt. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H o -COMe. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>10</sub> es -H.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> 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, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-COOMe, -CH<sub>2</sub>-COOEt, y -NH<sub>2</sub>. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una piperidina sustituida con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH<sub>2</sub>-COOH y -NH<sub>2</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) 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)piperidin-4-carboxílico,  
 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 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)piperidin-3-carboxílico,  
 Ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)propil)amino)acético,  
 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,  
 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)bencenosulfonamida, y  
 Ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de etilo y  
 4-(2-(3-(1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) se seleccionan del grupo que comprende

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de etilo,  
 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,

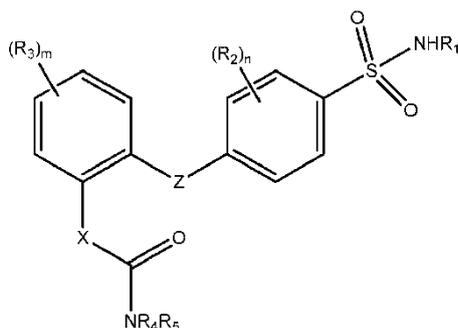
Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((1-(isobutiriloxi)etoxi)carbonil)amino)acético,  
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)acético,  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida, y  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolino-3-oxopropil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida, y  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) se seleccionan del grupo que comprende

Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico,  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonyl)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida,  
 4-(2-(3-(1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,  
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acético,  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopentilo,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopropilo,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de metilo,  
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(pentiloxi)carbonil)amino)acético,  
 Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-dihidroimidazol[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida,  
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonyl)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida,  
 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida,  
 ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de etilo y  
 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (I'a) son aquellos en los que el compuesto es 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4 il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida,  
 ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético o  
 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; o una  
 sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos.

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-;

X es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 o 6 elementos;

R<sub>1</sub> es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

5 R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean ninguno de los dos H; y

10 al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CN, -OH, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; en la que:

R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

15 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 elementos; y

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

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

20 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

30 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.

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

40 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.

45 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.

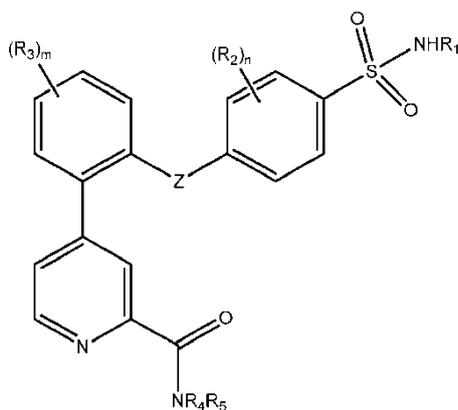
En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>).

50 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

55 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ib) son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

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-;

5 R<sub>1</sub> es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos; con la condición de que:

10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean ninguno de los dos H; y

al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente de dicho anillo heterocicloalquilo formado por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos esté sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CN, -OH, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; en la que:

R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

15 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> 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 R<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

25 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

30 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

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.

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

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -H o -Cl.

40 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>3</sub> es -Cl.

En 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.

45 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.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>).

50

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> y -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

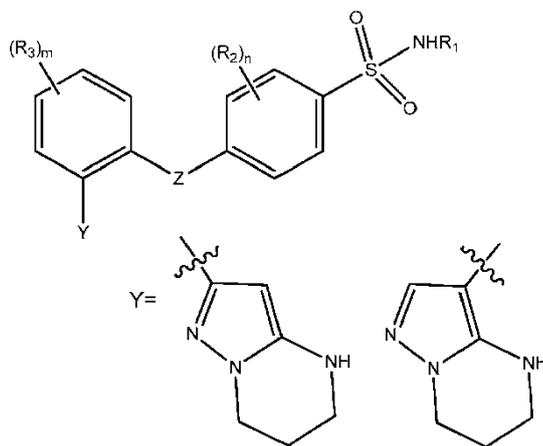
En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>6</sub> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Ic) son aquellos en los que R<sub>5</sub> es metilo o etilo, sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

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, 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, 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)

o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera de los mismos, en la que: Y es 4,5,6,7-tetrahydropyridopyrimidin-(2-ilo o 3-ilo);

Z es -O- o -S-;

R<sub>1</sub> es un heterociclo parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 elementos;

R<sub>2</sub> es independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>3</sub> es independientemente en cada ocurrencia -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4

En un caso determinado, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que Y es 4,5,6,7-tetrahydropyridopyrimidin-(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-tetrahydropyridopyrimidin-3-ilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub> es piridilo o pirimidinilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub> es tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es tiazolilo. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo.

En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que  $R_2$  es independientemente en cada ocurrencia -F o -Cl.

5 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.

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

10 En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que  $R_3$  es independientemente en cada ocurrencia, -H, -F, -Cl o -Br. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que  $R_3$  es -H o -Cl. En un caso particular, los compuestos de Fórmula (Id) son aquellos en los que  $R_3$  es -Cl.

15 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- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

20 En un caso particular, el compuesto de Fórmula (Id) es  
5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,  
5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,  
o  
25 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

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 ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), azufre-35 ( $^{35}\text{S}$ ), o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), o puede estar isotópicamente enriquecido, como con deuterio ( $^2\text{H}$ ), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), o nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ). 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.

45 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).

50 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.

55 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.

60 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: en reposo (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.

65 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.

- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se une a NaV1. 7 con al menos 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, o 1000 veces más afinidad que lo que se une a cualquiera de o todos de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8 y NaV1.9. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se une al estado inactivado (cerrado) de NaV1.7 con al menos 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, o 1000 veces mayor afinidad que a cualquier otro estado de NaV1.7, es decir, desactivado (cerrado) y activado (abierto).

15 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 accesorias (p.ej., una subunidad beta) se coexpresa en la misma célula.

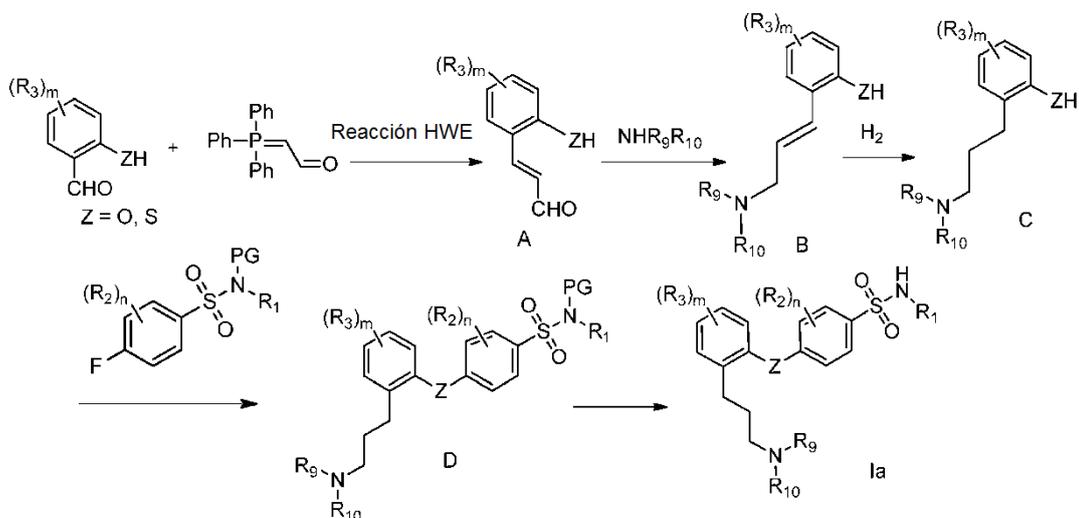
20 En ciertos casos, se puede usar un ensayo de potencial de membrana FDSS para probar la actividad del canal de iones sodio regulado por voltaje (consulte más adelante la sección titulada "Ensayo *in vitro* Potencial de membrana FDSS"). En otros casos, la corriente que pasa a través de un canal de iones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

#### 4.4 Métodos para la preparación de los compuestos

30 Un compuesto de Fórmula (Ia) o un compuesto de Fórmula (I'a) 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  $\alpha$ ,  $\beta$ -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 (Ia) o Fórmula (I'a).

40

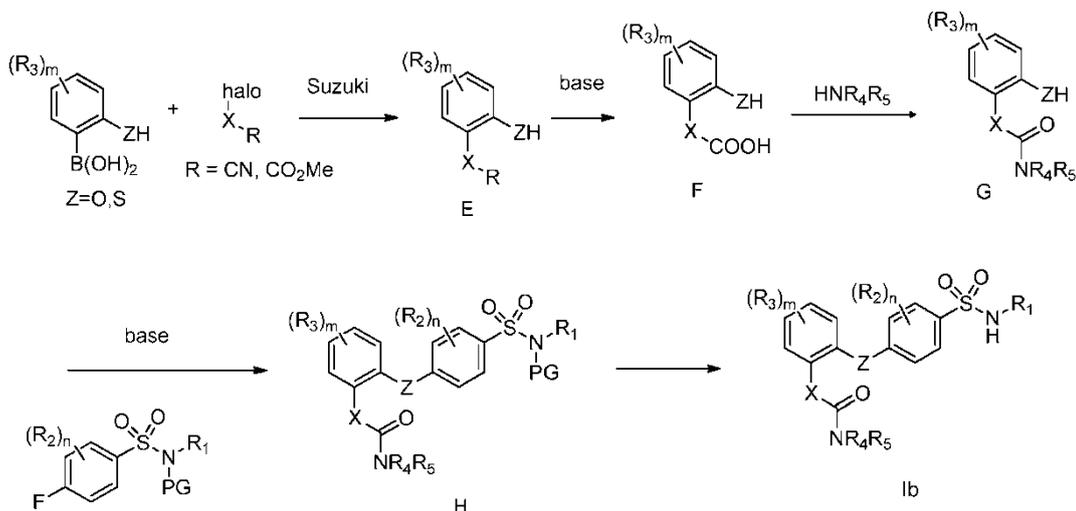
Esquema 1



45 Un compuesto de Fórmula (Ib) 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-picolonitrilo 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

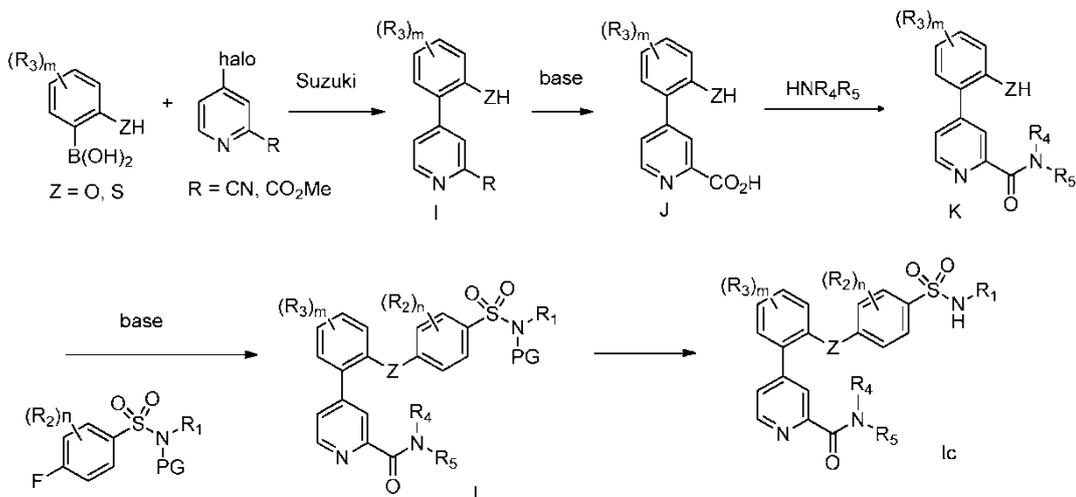
5 bromo, proporciona el Intermedio E. El Intermedio E se hace reaccionar con una base, tal como hidróxido de potasio, para dar el Intermedio F. El Intermedio F reacciona con  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  para formar el Intermedio G amida usando, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") y 1-hidroxi-1H-benzotriazol ("HOBt"). El intermedio G se hace reaccionar con una fenilsulfonamida fluoro-sustituída, 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 (Ib).

### Esquema 2



10 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  $\text{R}_3$  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  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  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

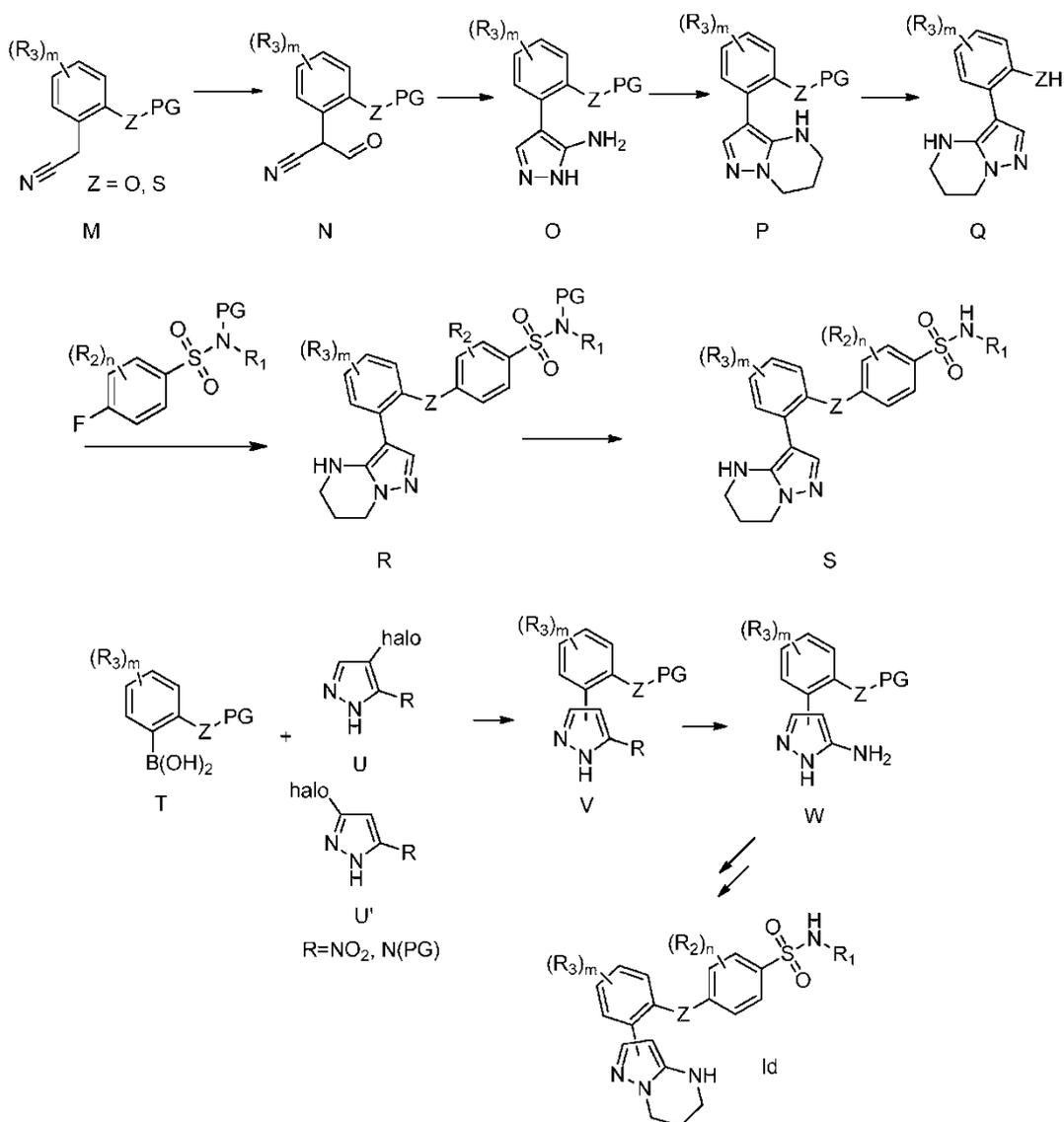


25 Un compuesto de Fórmula (Id) puede prepararse de acuerdo con el Esquema sintético 4. El derivado de fenilacetnitrilo M con un grupo hidroxilo o tior protegido, tal como un grupo hidroxilo protegido con metilo, es decir, un grupo -OMe se formula usando, por ejemplo, formiato de Na/etilo o formiato 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

5 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para dar el Intermedio P. El Intermedio P, después de la desprotección del fenol o tiol, por ejemplo, haciendo reaccionar un grupo hidroxil protegido con metilo con BBr<sub>3</sub>, 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.

10

**Esquema 4**



**4.5 Métodos de uso**

15

**4.5.1 Dolor**

20

La invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención del dolor en un sujeto que lo necesita, en el que los métodos comprenden administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención un compuesto de la invención, es decir, 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético, ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético o ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.

También 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 sujeto que lo necesita dicho tratamiento o prevención un compuesto proporcionado en la presente memoria (es decir, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (I'), un compuesto de Fórmula (Ia), un compuesto de Fórmula (I'a), un compuesto de Fórmula (Ib), un compuesto de Fórmula (Ic), un compuesto de Fórmula (Id), un compuesto enumerado en la **Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3**) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En la presente memoria se proporcionan métodos para retrasar el comienzo del dolor en un sujeto que lo necesita, en el que los métodos comprenden administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En una realización, el comienzo del dolor se retrasa durante 10 min, 30 min, 60 min, 2 h, 5 h, 10 h, 24 h, 2 días, 5 días, 10 días, 20 días, 1 mes, 3 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año o durante la duración del tratamiento y más allá. En una realización, ninguno de los compuestos proporcionados en la presente se administra al sujeto durante el período de retraso.

Se proporcionan en la presente memoria métodos para controlar el dolor o reducir la frecuencia del dolor recurrente 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.

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.

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.

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, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo. En una realización particular, los métodos son aquellos en los que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo 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 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo 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, incluyendo cirugía o dolor dental; 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; dolor agudo; dolor debido a neuromas, dolor o prurito asociado con canalopatías (por ej., neuralgia de las fibras pequeñas, IEM o enfermedad de Raynaud) o prurito de diferente origen (por ej., prurito alérgico).

En una realización particular, los métodos son aquellos que tratan, mejoran, disminuyen y/o curan síndromes y enfermedades asociadas con, o potencialmente asociadas con disfunción del canal regulado por sodio y trastornos del sistema nervioso sensorial y/o autónomo relacionados, tal como eritromialgias hereditarias, neuropatías de las fibras pequeñas; distrofia refleja, causalgia, migraña; síndrome del hombre-mano, sensibilidad a la temperatura, a una palpación leve o cambio de color en la piel, afecciones hipertérmicas o hipotérmicas, hiperhidrosis, hipotensión

ortostática, síndromes vasovagales y otros trastornos autónomos.

5 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 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo. 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.

10 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.

15 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.

20 En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para el tratamiento o prevención del dolor en un paciente en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente memoria, en la que la etapa de administración da como resultado una reducción o prevención de la sensación de dolor y en el que la etapa de administración da por resultado como máximo 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, como máximo 50 % o ninguna reducción en la sensación de estímulos mecánicos táctiles no nocivos. En ciertas realizaciones específicas, el grado de sensación de estímulos mecánicos táctiles no nocivos se mide usando el ensayo de von Frey.

30 En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para el tratamiento o prevención del dolor en un paciente en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, en el que la etapa de administración da por resultado una reducción o prevención de la sensación de dolor y en el que la etapa de administración da por resultado como máximo 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, y como máximo 50 % o ninguna reducción en la función locomotriz. En ciertas realizaciones específicas, el grado de la función locomotriz se mide usando la prueba de fallo de las patas (marcha en malla).

35 En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para el tratamiento o prevención de la alodinia en un paciente en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente memoria en el que la etapa de administración da por resultado una reducción o prevención de la sensación del dolor y en el que la etapa de administración da por resultado como máximo 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, como máximo 50 % o ninguna reducción en la función locomotriz. En ciertas realizaciones específicas, la alodinia está provocada por lesión térmica u otro daño en el tejido.

45 En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para el tratamiento o prevención de dolor provocado por daño en el tejido en un paciente en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, en el que la etapa de administración da por resultado un enriquecimiento del compuesto administrado en el sitio de la lesión de tejido de al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 % de la concentración en el resto del paciente.

50 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente para el uso en los métodos descritos en la presente memoria son compuestos que muestran una reducción/inhibición de la respuesta de dolor en la prueba de la formalina (ver sección 5.1.2), fase 1, de al menos aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de uno cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, y al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 %.

60 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria para el uso en los métodos descritos en la presente memoria son compuestos que muestran una reducción/inhibición de la respuesta de dolor en la prueba de la formalina (ver sección 5.1.2), fase 2, de al menos aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de uno cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, y al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 %.

65



#### 4.5.2 Diabetes, reducción de la glucosa en sangre o plasma y reducción de la hemoglobina glicada en sangre o plasma

La invención proporciona métodos para tratar o prevenir la prediabetes o la diabetes, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, es decir, 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o prevenir la prediabetes, los cuales comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (es decir, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (I'), un compuesto de Fórmula (Ia), un compuesto de Fórmula (I'a), un compuesto de Fórmula (Ib), un compuesto de Fórmula (Ic), un compuesto de Fórmula (Id), un compuesto listado en la **Tabla 1, Tabla 2, o Tabla 3**), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera de los mismos.

En la presente memoria se proporcionan adicionalmente métodos para tratar o prevenir la diabetes en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En la presente memoria se proporcionan métodos para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En la presente también se proporcionan métodos para mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma tautómera del mismo.

En una realización, el sujeto tiene prediabetes.

En otra realización, el sujeto tiene diabetes. En ciertas realizaciones, la diabetes es diabetes gestacional, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, o diabetes autoinmunitaria latente de adultos. En una realización, la diabetes es diabetes gestacional. En una realización, la diabetes es diabetes tipo 1. En una realización, la diabetes es diabetes tipo 2. En una realización, la diabetes tipo 2 es diabetes tipo 2 hiperinsulinémica. En una realización, en la que la diabetes es diabetes autoinmunitaria latente de adultos.

La glucosa en sangre o plasma se puede determinar por cualquier método conocido en la técnica, tal como un medidor de glucosa en sangre comercialmente disponible, un dispositivo de lanceta con lancetas, o tiras reactivas comercialmente disponibles.

La hemoglobina glicada en sangre o plasma se puede determinar por cualquier método conocido en la técnica, tal como el método A1C usando, por ejemplo, los métodos proporcionados por el NGSP ("Programa nacional de estandarización de glicohemoglobina"). Ver <http://www.ngsp.org/index.asp> (últimamente acceso el 27 de Agosto del 2014) para más detalles.

En una realización, los métodos para tratar la prediabetes o para tratar la diabetes o para disminuir la glucosa en sangre o plasma, para disminuir la glucosa en sangre o en plasma en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, de al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o de al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación a la glucosa en sangre o plasma antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización, la glucosa en sangre o plasma continúa disminuyendo o permanece a un nivel reducido con relación a la glucosa en sangre o plasma antes de la administración de un Compuesto proporcionado en la presente memoria después de que se ha detenido la administración del compuesto. En una realización específica, la hemoglobina glicada en sangre o plasma continúa disminuyendo o permanece al nivel reducido durante al menos aproximadamente 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, o 5 años, después de un período de administración de al menos aproximadamente 1 día, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses o 1 año.

En una realización, los métodos para tratar la prediabetes o para tratar la diabetes o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, disminuyen la hemoglobina glicada en sangre o plasma en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos

aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación a la hemoglobina glicada en sangre o plasma antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización, la hemoglobina glicada en sangre o plasma continúa disminuyendo o permanece en un nivel reducido con relación a la hemoglobina glicada en sangre o plasma antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria después de que se ha detenido la administración del compuesto. En una realización específica, la hemoglobina glicada en sangre o plasma continúa disminuyendo o permanece al nivel reducido durante al menos aproximadamente 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, o 5 años, después de un período de administración de al menos aproximadamente 1 día, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses o 1 año.

El diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus se describe por la Asociación Americana de Diabetes en *Diabetes Care* 37, suplemento 1, S67-S90 (2014) (“ADA 2014”). Versión corregida de “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes Care* 37, suplemento 1:S81-S90 (2014) publicado en *Diabetes Care* 37, 887 (2014).

#### 4.5.2. Diagnóstico de la diabetes

En una realización, un sujeto necesita: tratamiento para la diabetes; o mantenimiento o disminución de la glucosa en sangre o plasma; o mantenimiento o disminución de la hemoglobina glicada en sangre o plasma, si el sujeto muestra:

- |     |  |
|-----|--|
| (1) | A1C igual o mayor a aproximadamente 6,5 %. La prueba se debe realizar en un laboratorio usando un método que está certificado por el NGSP (Programa nacional de estandarización de la glicohemoglobina) y estandarizado al ensayo DCCT (“Ensayo de complicaciones y control de la diabetes”).*   |
| O   |  |
| (2) | FPG (“glucosa plasmática en ayunas”) igual o mayor de aproximadamente 126 mg/dl (7,0 mmol/l) . El ayuno se define como ninguna ingestión calórica sustancial durante al menos 8 horas.*  |
| O   |  |
| (3) | Glucosa en plasma de dos horas igual a o mayor a aproximadamente 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una OGTT (“prueba de tolerancia a la glucosa oral”) . La prueba se debe realizar como se describe por la Organización Mundial de la Salud, usando una carga de glucosa que contiene el equivalente de aproximadamente 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. |
| O   |  |
| (4) | En un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, una glucosa en plasma aleatoria igual a o mayor a aproximadamente 200 mg/dl (11,1 mmol/l).  |

\*En la ausencia de hiperglicemia inequívoca, se deben confirmar los criterios 1-3 por prueba repetida.

La A1C (también conocida, *inter alia*, como hemoglobina A1c, HbA1c, glicohemoglobina, hemoglobina glicada, o hemoglobina glicosilada) es un marcador ampliamente usado para la glicemia crónica, que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un período de tiempo de 2 a 3 meses. La prueba juega un papel crítico en el manejo de sujetos con diabetes, puesto que se correlaciona bien con complicaciones tanto microvasculares, como en menor grado con complicaciones macrovasculares y se usa ampliamente como el biomarcador estándar para la adecuación del manejo glicémico. ADA 2014 en S87, columna izquierda.

La prueba FPG verifica los niveles de glucosa en sangre en ayunas del sujeto. En ayunas significa no comer ni beber (excepto agua) durante al menos 8 horas antes de la prueba. En una realización, la prueba de FPG se realiza por la mañana, antes de que el sujeto haya desayunado.

En la OGTT, que es la versión más comúnmente realizada de la prueba de tolerancia a la glucosa, se administra por vía oral una dosis estándar de glucosa a un sujeto y se toman muestras de sangre posteriormente (aproximadamente 2 horas después) para determinar la rapidez de aclaramiento de la glucosa de la sangre. Una prueba de glucosa en plasma aleatoria es una medida de la cantidad de glucosa que tiene un sujeto circulando en la sangre. “Aleatoria” significa que al sujeto se le ha extraído sangre en cualquier momento. Sí el sujeto ha ayunado o recientemente comido no afectará la prueba.

Adicionalmente, junto con el punto (4) en el párrafo [00239] anterior, los síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicémica incluyen, pero no se limitan a: micción frecuente, aumento de la sed, visión borrosa, fatiga, cefalea, aliento con olor a fruta, náuseas y vómitos, falta de aliento, boca seca, debilidad, confusión, coma, y dolor abdominal.

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, o mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, mantienen el nivel de A1C en un sujeto que lo necesita o disminuyen el nivel de A1C en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos

aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación al nivel de A1C antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la diabetes, o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, disminuyen el nivel de A1C a al menos aproximadamente 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6,5 %, 6,2 %, 6,0 %, 5,7 %, 5,5 %, 5,2 %, 5,0 %, 4,7 %, 4,5 %, 4,2 %, 4,0 %, 3,7 %, 3,5 %, 3,2 %, o 3,0 %, o al menos en un intervalo formado por cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, en al menos aproximadamente 4,5 % a aproximadamente 6 %, o a al menos aproximadamente 5,7 % a 6,4 %.

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, mantienen el nivel de FPG en un sujeto que lo necesita o disminuyen el nivel de FPG en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación al nivel de FPG antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la diabetes, o para disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de FPG a al menos aproximadamente 150 mg/dl, 145 mg/dl, 140 mg/dl, 135 mg/dl, 130 mg/dl, 126 mg/dl, 125 mg/dl, 120 mg/dl, 115 mg/dl, 110 mg/dl, 105 mg/dl, 100 mg/dl, 99 mg/dl, 95 mg/dl, 90 mg/dl, 85 mg/dl, 80 mg/dl, 75 mg/dl, 70 mg/dl, o 60 mg/dl, o al menos a un intervalo formado por cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, para ejemplo, a al menos aproximadamente 70 mg/dl a aproximadamente 99 mg/dl, o a al menos aproximadamente 100 mg/dl a aproximadamente 125 mg/dl.

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma mantienen la glucosa en plasma durante una OGTT en un sujeto que lo necesita o disminuyen la glucosa en plasma de dos horas durante una OGTT en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación a la glucosa en plasma de dos horas durante un OGTT antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la diabetes o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen la glucosa en plasma de dos horas durante un OGTT usando una carga de glucosa de, por ejemplo, 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, a al menos aproximadamente 300 mg/dl, 270 mg/dl, 250 mg/dl, 220 mg/dl, 200 mg/dl, 199 mg/dl, 190 mg/dl, 180 mg/dl, 170 mg/dl, 160 mg/dl, 150 mg/dl, 140 mg/dl, 139 mg/dl, 130 mg/dl, 120 mg/dl, 110 mg/dl, o 100 mg/dl, o a al menos un intervalo formado por dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, de al menos aproximadamente 199 mg/dl a aproximadamente 140 mg/dl.

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, o para disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de A1C o el nivel de FPG o la A1C, o cualquier combinación de estas, en un sujeto que lo necesita de tal manera que el sujeto ya no es diagnosticado de diabetes en vista de los criterios analizados en esta sección.

**4.5.2.2 Diagnóstico de la prediabetes**

En una realización, un sujeto necesita: tratamiento para la prediabetes; o mantenimiento o disminución de la glucosa en sangre o plasma; o mantenimiento o disminución de la hemoglobina glicada en sangre o plasma, si el sujeto muestra:

- (1) FPG (“glucosa plasmática en ayunas”) de aproximadamente 100 mg/gl (5,6 mmol/l) a aproximadamente 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (IFG (“glucosa en ayunas alterada”))
- 
- (2) 2-h PG (“glucosa plasmática) en la prueba OGTT (“prueba de tolerancia a la glucosa oral”) 75 g de aproximadamente 140 mg/dl (7,8 mmol/l) a aproximadamente 199 mg/dl (11,0 mmol/l) (IGT (“tolerancia a la glucosa alterada”))
- 
- (3) A1 c de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 6,4 %.

Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, extendiéndose por debajo del límite inferior del intervalo y llegando a ser desproporcionadamente mayor en los extremos superiores del intervalo.

La Prueba de FPG verifica los niveles de glucosa en sangre en ayunas del sujeto. Ayuno significa no comer ni beber (excepto agua) durante al menos 8 horas antes de la prueba. En la OGTT, que es la versión más comúnmente realizada de la prueba de tolerancia a la glucosa, se administra por vía oral una dosis estándar de glucosa a un sujeto y se toman muestras de sangre posteriormente (aproximadamente 2 horas después) para determinar la

rapidez de aclaramiento de la glucosa de la sangre. A1C (también conocida, *inter alia*, como hemoglobina A1c, HbA1c, A1C, glicohemoglobina, hemoglobina glicada, o hemoglobina glicosilada) es un marcador ampliamente usado de glicemia crónica, que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un período de tiempo de 2 a 3 meses. ADA 2014 en S87, columna izquierda.

5 En una realización, los métodos para tratar la prediabetes, o para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma mantienen el nivel de FPG en un sujeto que lo necesita o disminuye en el nivel de FPG en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a 20 aproximadamente 50 %, con relación al nivel de FPG antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la prediabetes o disminuir la glucosa en sangre o plasma o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de FPG al menos aproximadamente 125 mg/dl, 120 mg/dl, 115 mg/dl, 110 mg/dl, 105 mg/dl, 100 mg/dl, 99 mg/dl, 95 mg/dl, 90 mg/dl, 15 85 mg/dl, 80 mg/dl, 75 mg/dl, 70 mg/dl, o 60 mg/dl, o al menos en un intervalo formado por cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, en al menos aproximadamente 99 mg/dl a aproximadamente 70 mg/dl.

20 En una realización, los métodos para tratar la prediabetes, o para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma mantienen la glucosa en plasma en dos horas durante una OGTT en un sujeto que lo necesita o disminuyen el nivel de glucosa en plasma de dos horas durante una OGTT en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a 25 aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, con relación a la glucosa en plasma de dos horas durante un OGTT antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la prediabetes o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen la glucosa en plasma de dos horas durante un OGTT usando una carga de glucosa de, por ejemplo, 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, a 30 al menos aproximadamente 199 mg/dl, 190 mg/dl, 180 mg/dl, 170 mg/dl, 160 mg/dl, 150 mg/dl, 140 mg/dl, 139 mg/dl, 130 mg/dl, 120 mg/dl, 110 mg/dl, o 100 mg/dl, o al menos a un intervalo formado por cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, a al menos aproximadamente 139 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl.

35 En una realización, los métodos para tratar la prediabetes, o para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o para mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma mantienen el nivel de A1C en un sujeto que lo necesita o disminuyen el nivel de A1C en un sujeto que lo necesita en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %, o cualquier intervalo que resulte de una combinación de cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 50 %, con relación al nivel de A1C antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En una realización particular, los métodos para tratar la prediabetes o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de A1C a al menos aproximadamente 5,7 %, 5,6 %, 5,5 %, 5,2 %, 5,0 %, 4,7 %, 4,5 %, 4,2 %, 4,0 %, 3,7 %, 3,5 %, 3,2 %, o 3,0 %, o al 45 menos a un intervalo formado por cualquiera de dos de los porcentajes anteriores, por ejemplo, a al menos aproximadamente 5,6 % a aproximadamente 3,0 %.

50 En una realización, los métodos para tratar la prediabetes o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de FPG o el nivel de glucosa en plasma o la A1C, o cualquier combinación de estos, en un sujeto que lo necesita, de tal manera que el sujeto ya no es diagnosticado de prediabetes en vista por los criterios analizados en esta sección.

#### 4.5.2. 3 Diagnóstico de la diabetes gestacional

55 En una realización, un sujeto necesita: tratamiento para la diabetes, en el que la diabetes es diabetes gestacional; o mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma; o mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, si el sujeto muestra:

Método de una etapa (IADPSG (Consenso de la "Asociación internacional de la diabetes y grupos de estudio de embarazo")):

60 Realizar una OGTT de 75 g, con medición de glucosa en plasma en ayunas y a aproximadamente 1 h y a aproximadamente 2 horas, en aproximadamente 24-28 semanas de gestación en mujeres previamente no diagnosticadas de diabetes aparente. La OGTT se debe realizar por la mañana después de un ayuno durante la noche de al menos aproximadamente 8 horas. El diagnóstico de la diabetes gestacional se hace cuando cualquiera 65 de los siguientes valores de glucosa en plasma se cumplen:

- (1) Ayuno: igual o mayor a aproximadamente 92 mg/dl (5,1 mmol/l);
- (2) 1 h: igual o mayor a aproximadamente 180 mg/dl (10,0 mmol/l); y
- (3) 2 h: igual o mayor a aproximadamente 153 mg/dl (8,5 mmol/l).

5 Método de dos etapas (Consenso de los NIH ("Institutos nacionales de salud")):

Realizar una GLT ("prueba de carga de glucosa", no en ayunas) de aproximadamente 50 g con la medición de glucosa en plasma a aproximadamente 1 hora, en aproximadamente 24-28 semanas de gestación en mujeres previamente no diagnosticadas de diabetes aparente. Si el nivel de glucosa en plasma medido aproximadamente 1 hora después de la carga es igual o mayor a aproximadamente 140 mg/dl (7,8 mmol/l), proseguir a OGTT de aproximadamente 100 G (etapa 2). El Colegio americano de obstetras y ginecólogos ("ACOG") recomienda un umbral inferior de aproximadamente 135 mg/dl (7,5 mmol/l) en minorías étnicas de alto riesgo con mayor prevalencia de diabetes gestacional y algunos expertos también recomiendan aproximadamente 130 mg/dl (7,2 mmol/l). La OGTT de aproximadamente 100 g se debe realizar cuando el paciente está en ayunas.

El diagnóstico de la diabetes gestacional se hace cuando al menos dos de los siguientes cuatro niveles de glucosa en plasma (medido en ayunas, aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 2 horas, a aproximadamente 3 horas después de la OGTT) se cumple o exceden:

	Carpenter/Coustan* o	NDDG ("Grupo nacional de datos de diabetes") #
(1) Ayuno	95 mg/dl (5,3 mmol/l)	105 mg/dl (5,8 mmol/l)
(2) 1 h	180 mg/dl (10,0 mmol/l)	190 mg/dl (10,6 mmol/l)
(3) 2 h	155 mg/dl (8,6 mmol/l)	165 mg/dl (9,2 mmol/l)
(4) 3 h	140 mg/dl (7,8 mmol/l)	145 mg/dl (8,0 mmol/l)

\*Carpenter and Coustan, "Criteria for screening tests for gestational diabetes", *Am. J Obstet. Gynecol.* 44:768-773 (1982).

# Grupo nacional de datos de diabetes, "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance". *Diabetes* 28:1039-1057 (1979).

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, en el que la diabetes es diabetes gestacional, o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de glucosa en plasma de tal manera que el sujeto ya no es diagnosticado de diabetes gestacional usando la prueba de una sola etapa o la prueba de dos pasos, o ambas.

**4.5.2.4 Diagnóstico de diabetes autoinmunitaria latente en adultos**

En una realización, un sujeto necesita: tratamiento para la diabetes, en el que la diabetes es diabetes autoinmunitaria latente en adultos; o mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma; o mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, si el sujeto muestra al menos dos de las siguientes características:

- más joven de 50 años de edad en el momento de diagnóstico de la diabetes
- peso normal (índice de masa corporal menor de 25)
- síntomas agudos (tal como sed extrema, micción frecuente, o pérdida de peso no intencionada) cuando se diagnostica con diabetes
- antecedentes personales de otra enfermedad autoinmunitaria, tal como enfermedad autoinmunitaria de tiroides, artritis reumatoide o enfermedad celíaca
- antecedentes familiares de diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunitarias

En otra realización, un sujeto necesita: tratamiento para la diabetes, en el que la diabetes es diabetes autoinmunitaria latente en adultos; o mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma; o mantener o disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma, si el sujeto muestra niveles elevados de autoanticuerpos pancreáticos y se ha diagnosticado recientemente de diabetes, pero no requiere insulina. En una realización específica, la presencia de anticuerpos se mide usando una prueba de anticuerpos anti-GAD ("ácido glutámico-descarboxilasa"). Una prueba de anticuerpos anti-GAD es una prueba sanguínea que mide si el cuerpo del sujeto está produciendo un tipo de anticuerpo, que destruye sus propias células productoras de GAD.

En una realización, los métodos para tratar la diabetes, en el que la diabetes es diabetes autoinmunitaria latente en adultos, o para disminuir la glucosa en sangre o plasma o para disminuir la hemoglobina glicada en sangre o plasma disminuyen el nivel de glucosa en plasma de tal manera que el sujeto ya no es diagnosticado de diabetes autoinmunitaria latente.

**4.5.2.5 Poblaciones de pacientes**

En una realización, las prediabetes o diabetes se provoca por o está acompañada por obesidad. En una cierta realización, un sujeto obeso tiene un índice de masa corporal ("IMC") de al menos aproximadamente 30 kg/m<sup>2</sup>.

Diagnosis and Management of Obesity, American Academy of Family Physicians, 2013, disponible en [http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient\\_care/fitness/obesity-diagnosis-management . pdf](http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/fitness/obesity-diagnosis-management.pdf) (último acceso el 28 de Agosto del 2014). El IMC se calcula como sigue:

5

$$\text{IMC} = (\text{peso en kg})/(\text{altura del sujeto en metros})^2.$$

10 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada no se ha tratado previamente para la prediabetes o la diabetes.

15 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada muestra hipersensibilidad y condiciones alérgicas, incluyendo, pero no limitado a, anafilaxis, a medicamentos de insulina, tal como HUMALOG(R).

20 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada está en riesgo de hipocalemia. Todos los productos de insulina, tales como HUMALOG®, provocan un cambio en el potasio del espacio extracelular al intracelular, conduciendo posiblemente a hipocalemia. La hipocalemia no tratada puede provocar, por ejemplo, parálisis respiratoria, arritmia ventricular, y muerte. Los sujetos en riesgo de hipocalemia son, por ejemplo, sujetos que usan medicamentos para reducir el potasio, sujetos que toman medicamentos sensibles a las concentraciones en suero de potasio, y sujetos que reciben insulina administrada intravenosamente.

25 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es una mujer. En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicosilada está embarazada. En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es un varón.

35 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es al menos de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 años de edad. En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es de menos de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 años de edad. En una realización específica, la edad del sujeto descrito en este párrafo varía de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 años de edad (la "primera lista") a aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, o 90 años (la "segunda lista"), por ejemplo, 10-45 años, 30-90 años, o cualquier intervalo de edad que resulte de una combinación de un número de la primera lista con un número de la segunda lista, en el que el número de la segunda lista es mayor que el número de la primera lista.

45 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es un sujeto lactante. Los fármacos del tipo sulfonilurea estimulan las células del páncreas a liberar insulina. Se sabe que algunos fármacos del tipo sulfonilurea se excretan en la leche humana. Debido a que puede existir el potencial de hipoglucemia en lactantes, se debe evitar el uso de sulfonilureas en lactantes.

50 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es un sujeto con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la Asociación del corazón de Nueva York ("NYHA"). Habitualmente, los médicos clasifican la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la gravedad de los síntomas del paciente. La siguiente Tabla describe el sistema de clasificación más comúnmente usado, la clasificación funcional NYHA. El sistema asigna al paciente a una categoría adecuada en función de sus limitaciones durante la actividad física. Algunos medicamentos para la diabetes, tal como la rosiglitazona (AVANDIA®) están contraindicados para los sujetos descritos en este párrafo.

55

Clase	Capacidad funcional: Cómo se siente un paciente con enfermedad cardíaca durante la actividad física
I	Pacientes con enfermedad cardíaca pero que no da por resultado limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no provoca fatiga indebida, palpitación, disnea o dolor inguinal.

Clase	Capacidad funcional: Cómo se siente un paciente con enfermedad cardíaca durante la actividad física
II	Pacientes con enfermedad cardíaca que da por resultado ligera limitación de la actividad física. Están confortables en el reposo. La actividad física ordinaria da por resultado fatiga, palpitación, disnea o dolor inguinal.
III	Pacientes con enfermedad cardíaca que da por resultado limitación marcada de la actividad física. Están confortables en el reposo. Una actividad menos que la ordinaria provoca fatiga, palpitación, disnea o dolor inguinal.
IV	Pacientes con enfermedad cardíaca que da por resultado incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o el síndrome inguinal pueden estar presentes incluso durante el reposo. Si se emprende cualquier actividad física, se incrementa la incomodidad

[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-HeartFailure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-HeartFailure_UCM_306328_Article.jsp) (último acceso 28 de Agosto del 2014).

5 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es un sujeto con una reacción de hipersensibilidad a los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 ("DPP-4"), tal como sitagliptina (JANUVIA®). Estas reacciones incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, angioedema, y condiciones de piel exfoliativa, tal como el síndrome de Stevens-Johnson.

10 En una realización, el sujeto que necesita tratamiento para la prediabetes o la diabetes o que necesita mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma, o que necesita mantener o disminuir la hemoglobina glicada es un sujeto con función renal normal (velocidad de filtración glomerular ("GFR") superior a aproximadamente 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y sin proteinuria), con enfermedad crónica renal (estadio 1) (GFR superior a aproximadamente 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con evidencia de daño renal), con enfermedad renal crónica (estadio 2) (leve, GFR de aproximadamente 60 a 15  
15 aproximadamente 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con evidencia de daño renal), con enfermedad renal crónica (Etapa 3) (moderada, GFR de aproximadamente 30 a aproximadamente 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), con enfermedad renal crónica (Etapa 4) (severa, GFR de aproximadamente 15 a aproximadamente 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), o con enfermedad renal crónica (Etapa 5) (insuficiencia renal, GFR de menos de aproximadamente 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en la que el sujeto puede requerir diálisis).

20

#### 4.6 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

25 En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, un compuesto de la invención es el ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(propil)amino)acético, ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo. En una realización particular, las composiciones farmacéuticas son aquellas en las que la  
30 composición es adecuada para administración tópica, oral, subcutánea o intravenosa.

35 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.

40 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.

50

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, la prediabetes y la diabetes y métodos para mantener o disminuir la glucosa en sangre o plasma y mantener o disminuir la hemoglobina glicada 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 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.

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

10 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.

15 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.

25 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.

35 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.

45 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.

50 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*

#### 65 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 diseñó usando células embrionarias humanas Kidney 293 como hospedador básico. 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 generar 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**

Las células que expresan establemente las subunidades hNav1.7  $\alpha$ ,  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2 se mantuvieron en condiciones normales de cultivo celular en el medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con suero bovino fetal al 10 %, glutamina y HEPES. El día antes del ensayo, las células se recolectaron de placas de reserva usando reactivo de disociación celular, por ejemplo, tripsina, CDB (GIBCO) o disolvente celular (Mediatech), y se sembraron a razón de 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 5 % de CO<sub>2</sub> durante 22-48 horas. Los medios se extrajeron de las placas de ensayo y se añadió colorante fluorescente de potencial de membrana en tampón de carga (NaCl 137 mM, KCl 5mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM).

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., CO<sub>2</sub><sup>+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>) e ion yoduro.

Las células se incubaron con el tinte de potencial de membrana durante 45-60 min a 37 °C. Las placas de ensayo cargadas con el colorante se colocaron en el lector de placas fluorescente de alto rendimiento (Hamamatsu FDSS). La lectura cinética se inició con la formación de imagen en la placa de ensayo cada segundo. Después de 10 segundos, el tampón de ensayo solo, o el compuesto de prueba diluido en el tampón de ensayo, se añadieron a las células (primera etapa de adición) y la lectura cinética continuó cada 2 segundos durante un total de 2 minutos después de lo cual las células se estimularon con veratridina y veneno de escorpión (segunda etapa de adición) diluido en tampón de ensayo para evaluar los efectos de los compuestos de prueba.

Las proteínas veratridina 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 respuesta de control producida por la veratridina y el veneno del escorpión con tampón solo se considera (sin los compuestos de prueba añadidos) como la respuesta máxima. Los resultados del ensayo se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la segunda etapa de adición/estimulación o calculando la diferencia de la 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 para determinar el valor CI<sub>50</sub> para el compuesto de prueba.

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  $\mu$ M para veratridina y 2-20  $\mu$ 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.

Los Compuestos 1, 2, 3, 12, 13, 16, 26 y 32 mostraron valores de CI50 menores que 0,13  $\mu\text{M}$ ; los compuestos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20 y 28 mostraron un valor de CI50 de NaV1.7 entre 0,13 y 1,0  $\mu\text{M}$ ; los compuestos 14, 17, 19, 21, 22 y 23 mostraron valores de CI50 de NaV1.7 superiores a 1,0  $\mu\text{M}$  y 20,0  $\mu\text{M}$ .

El compuesto 54 mostró el valor de CI50 de NaV1.7 de menos de 0,1  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 35, 43, 46, 49, 55, 57 y 59 mostraron valores de CI50 de NaV1.7 entre 0,1  $\mu\text{M}$  y 0,5  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 34, 48, 49, 50, 51, 56 y 68 mostraron valores CI50 de NaV1.7 mayores de 0,5  $\mu\text{M}$  e iguales o menores de 1,0  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 42, 45, 47, 52, y 58 mostraron valores CI50 de NaV1.7 mayores de 1,0  $\mu\text{M}$  y menores de 20,0  $\mu\text{M}$ .

### **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 G $\Omega$ .

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<sub>max</sub>), 2) potencial de prueba (V<sub>max</sub>) y 3) potencial de semiactivación (V<sub>1/2</sub>) para cada una de las ocho células individuales. Para determinar V<sub>1/2</sub>, 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<sub>max</sub>. Para estimar la afinidad del compuesto de prueba al estado inactivado del canal de sodio (K<sub>i</sub>), el potencial de retención para cada célula se estableció automáticamente en el V<sub>1/2</sub> calculado a partir de los datos de inactivación en estado estable. La corriente se activó con el siguiente protocolo de voltaje: manteniéndolo en V<sub>1/2</sub> durante 2-5 segundos, volviendo a -120 mV durante 5-10 ms para aliviar la inactivación rápida, pasando al potencial de prueba (V<sub>max</sub>) 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 compuestos 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29 y 32 mostraron valores de CI50 de NaV1.7 menores de 0,1  $\mu\text{M}$ ; los compuestos 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25 y 33 mostraron un valor de CI50 de NaV1.7 entre 0,1 y 1,0  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos 44, 49, 53, 54, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, y 69 mostraron valores de CI50 de NaV1.7 menores de 0,1  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 34 y 52 mostraron un valor CI50 de NaV1.7 mayor de 0,1  $\mu\text{M}$  e igual o menor a 0,5  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 47 y 58 mostraron valores CI50 de NaV1.7 mayores de 1,0  $\mu\text{M}$  y menores de 10,0  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 44, 49, 56, y 58 mostraron un valor CI50 de NaV1.7 mayor de 10,0  $\mu\text{M}$  (CI50 medido según el ensayo electrofisiológico Patchliner como se describe en esta sección que inicia en el párrafo [00305]).

### **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 ( $\mu\text{M}$ -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 Safire<sup>2</sup> 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 compuestos 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  $\mu\text{M}$ ; los compuestos 5, 6, 8, 10 y 16 mostraron una inhibición de CYP3A4 del 25-50 %

a una concentración de prueba de 6 µM; los compuestos 1, 2, 3, 4, 12, 20 y 32 mostraron una inhibición del 50-100 % de CYP3A4 a una concentración de prueba de 6 µM.

### 5.1.2 Ensayos *in vivo*

#### 5 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 aclimató 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 administró por inyección intraperitoneal o sonda nasal 15-20 minutos antes de la administración de formalina. El tiempo de administración del compuesto de prueba se registró. La solución de formalina (1,25 %) en PBS se inyectó por vía subcutánea (s.c.) en un volumen de 50 µl en el dorso de una pata trasera de cada rata en el tiempo (T) = 0 minutos. Cada animal se colocó en una cámara de observación clara. La observación se inicia a T = 1 minuto y se continuó hasta 60 minutos después de la inyección. El número de retrocesos (lamer, morder o agitación) por minuto se registró para cada animal mediante un analizador de la nocicepción automático. (Yaksh et al. "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay," J. Appl Physiol. 2001; 90:2386-2402. Esto se logró 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 inyectó formalina en la pata con la banda y el animal se colocó sin restricción dentro de la cámara de observación sobre un sistema detector electromagnético. El sistema detectó los retrocesos de la pata y los contó automáticamente usando un ordenador. Al final de la prueba, se escribió 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 (marcha en malla) se realizó 75 minutos después de la dosificación. Se registraron 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 fueron sacrificados.

Para cada compuesto probado, la puntuación individual se obtuvo calculando el número acumulado de retiradas de la prueba de formalina. La reducción en la respuesta al dolor obtenida para cada compuesto se expresó como el porcentaje de inhibición (% de inhibición) con respecto al vehículo (control), calculado de acuerdo a la fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = [( \text{puntuación del compuesto de prueba} - \text{puntuación del vehículo} ) / ( \text{puntuación del vehículo} )] \times 100 \%$$

Los compuestos 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 compuesto 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 compuesto 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 µl de solución de 1 o 2 % p/v a través de la vía tópica.

#### 50 Ligadura parcial del nervio ciático (PSNL) y el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina (STZ)

El modelo de ligadura parcial del nervio ciático se asocia con dolor neuropático, como protuberancia de disco vertebral. El modelo de diabetes se asocia con neuropatía diabética, que es una complicación grave en los pacientes diabéticos.

#### Método de ligadura parcial del nervio ciático (PSNL)

Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley de 250-350 g de fuentes animales apropiadas con 2,5 % de isoflurano. Se afeita una pata trasera y se esterilizó 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 realizó una incisión (1 cm) en la mitad del muslo en paralelo con la distribución del músculo y del nervio ciático. El músculo se expuso y disecó en la articulación de dos músculos (bíceps femoral) indicada por la línea de la fascia de color claro (blanco). El nervio ciático estaba 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 suturó con sutura reabsorbible y pegamento tisular. El grupo control de animales sometidos a cirugía simulada (aproximadamente 8-10 animales) se sometió al mismo procedimiento quirúrgico pero sin ligadura del nervio. Los animales fueron devueltos a su jaula de origen después de la recuperación de la anestesia.

#### El modelo de neuropatía diabética inducida por estreptozotocina (STZ)

Se usaron ratas Sprague-Dawley machos de 250-350 g de recursos animales apropiados. Se indujo diabetes tipo I con una única inyección (intraperitoneal, intravenosa o intramuscular) de 50-100 mg/kg de estreptozotocina (STZ, Sigma Chemicals, St. Louis, MO o VWR) recién disuelta en citrato de sodio (0,01 M, pH 4.5). A los animales simulados se les dio solución salina o la misma inyección de vehículo. Después de un tiempo de espera de aproximadamente dos días, se confirmó la inducción de la diabetes en ratas inyectadas con STZ midiendo las concentraciones en plasma de glucosa en muestras de sangre en la vena caudal después de un ayuno de 6 horas. El nivel de glucosa se valoró usando un minimonitor de glucosa (kit medidor AlphaTRAK 2, disponible de Abbott Laboratories). Se llevó a cabo la detección de hiperglicemia en los animales inyectados con STZ, solo con los animales con un nivel final en sangre de glucosa  $\geq 300$  mg/dl que se seleccionaron para el estudio. Los niveles de glucosa en los animales simulados permanecieron normal. Se controlaron otros parámetros (ingesta de agua, ingesta de alimento y peso corporal) antes del tratamiento con un compuesto de prueba y después del cese del tratamiento.

El efecto analgésico del compuesto de prueba se expresó como el porcentaje de recuperación (% de Recuperación) con relación a la línea basal del grupo de control simulado y se calculó de acuerdo a la fórmula:

$$\% \text{ Recuperación} = 100 \% - \left\{ \left[ \frac{\text{media simulación} - \text{media del compuesto de prueba}}{\text{media simulación} - \text{media de vehículo}} \right] \times 100 \% \right\}$$

en la que "media de la simulación" se refiere a una puntuación promedio en el grupo con operación simulada; "media del compuesto de prueba" se refiere a una puntuación promedio en el grupo de PSNL (animales con ligadura parcial del nervio ciático) o grupo diabético (animales tratados con STZ) tratados con un compuesto de prueba; "media del vehículo" se refiere a una puntuación promedio en el grupo de PSNL o grupo diabético tratado solo con vehículo. La fórmula anterior se usó para obtener datos para las siguientes pruebas *in vivo* de comportamiento.

Se realizaron las siguientes pruebas de comportamiento (es decir, prueba plantar, prueba de presión de la pata y prueba de von Frey) comenzando el día 3 y, posteriormente, una vez por semana después de la cirugía o uso de un inductor diabético. El compuesto de prueba se inició en la semana 1 en el modelo PSNL y en la semana 5 en el modelo de neuropatía diabética para evaluar el efecto terapéutico en el dolor crónico neuropático establecido.

#### Prevención o retraso del desarrollo de dolor neuropático

Un compuesto proporcionado en la presente memoria se trata iniciando el tratamiento con el compuesto antes de la cirugía de PSNL y/o inmediatamente después de la cirugía de PSNL y se continúa en un régimen de dosificación oral diario durante múltiples días para evaluar la prevención y/o retraso en el desarrollo del dolor neuropático antes del establecimiento de dolor o después del cese de la dosificación. Para probar si el compuesto puede impedir o retrasar el desarrollo de dolor neuropático en el modelo de PSNL, el tratamiento con el compuesto se inicia en el día 1 (3-4 horas después de la cirugía de PSNL) y se continúa durante dos semanas hasta el día 15. La respuesta al dolor se evalúa usando pruebas de comportamiento, por ejemplo, prueba de von Frey, prueba plantar, o la prueba de presión de la pata, todos las cuales se describen a continuación en la presente memoria, antes de la cirugía y cada tres días después de la cirugía (por ejemplo, en el día 2, día 5, día 8 día 11 y día 14 después de la cirugía) y se comparan con un grupo simulado, un grupo de vehículo o un grupo de compuesto en los cuales el tratamiento con el compuesto se inicia en el día 7 después de la cirugía de PSNL y continúa hasta el día 15. Las pruebas de comportamiento se llevan a cabo cada tres días después del cese de la dosificación (por ejemplo, en el día 18, día 21, día 24 y día 27 después de la cirugía).

#### Neuropatía diabética y efecto antidiabético después de la administración crónica

Un compuesto proporcionado en la presente memoria se prueba en el modelo STZ en rata de diabetes mediante la administración crónica del compuesto durante al menos 7 días para evaluar los efectos analgésicos y anti-diabéticos del compuesto. El efecto analgésico del compuesto se puede evaluar usando la prueba conductual (por ejemplo, prueba de von Frey, prueba plantar, y prueba de presión de la pata descritas a continuación en la presente memoria). El efecto anti-diabético del compuesto se puede evaluar en función de la mejora en el nivel de glucosa, ingesta de alimento, ingesta de agua en el grupo tratado con el compuesto en comparación con el grupo de vehículo no tratado y el grupo de control simulado no diabético, normal.

**Hiperalgnesia térmica (prueba plantar):**

La prueba plantar evalúa cuantitativamente el umbral térmico de la pata trasera.

5 Las ratas se colocaron en la superficie de vidrio de un aparato de ensayo térmico (Modelo 336, IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) y se dejaron aclimatar durante 10 minutos antes de realizar pruebas en la superficie del vidrio a temperatura ambiente. Los animales se colocaron 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 ajustó 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 determinó 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 (prueba de presión de la pata)**

15 La prueba de presión de la pata evalúa los umbrales mecánicos nociceptivos, expresados en gramos, y se mide con un analgesímetro Ugo Basile (Varese, Italia).

20 La prueba se realizó aplicando una presión nociva (dolorosa) a la pata trasera. Al presionar un pedal que activa un motor, la fuerza aumentaba (32 g/s) en una escala lineal. Cuando el animal mostraba dolor al retirar la pata o la vocalización, el pedal se liberaba inmediatamente y el umbral del dolor nociceptivo se leía en una escala (se usó un punto de corte de 150 g para evitar la lesión del tejido) (Courteix *et al.* 1994). Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics. Pain 1997, May; 57(2):153-160). Ambas patas traseras se utilizaron para la evaluación de la hiperalgnesia mecánica. Se realizaron al menos dos ensayos, separados por 10 minutos, en cada rata, y se usó el valor medio. Una sesión de prueba para una rata en particular comenzó después de 5 minutos de habituación o tan pronto como la rata dejó de explorar y apareció aclimatada al entorno de prueba.

**Alodinia táctil (prueba de Von Frey)**

30 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 colocaron 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 midieron 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, PNL o diabéticos). La aplicación se realizó en la región central de la superficie plantar evitando las almohadillas de los pies. Se aplicó primero el estímulo de 4,0 g. Siempre que se producía una respuesta de retirada a una sonda determinada, se aplicaba la siguiente sonda más pequeña de von Frey. Cada vez que se producía una respuesta negativa, se aplicaba la siguiente sonda de von Frey más alta. La prueba prosiguió hasta que (1) las respuestas de cuatro estímulos más (total de 3-5 ensayos) después de haberse obtenido el primer cambio en la respuesta o (2) se alcanzase el extremo superior/inferior del umbral del cabello de von Frey (flexión). Si el animal no mostraba respuesta a ninguno de los cabellos de von Frey, se asignaba un valor de 26 g, correspondiente al siguiente incremento logarítmico en el filamento de von Frey potencial, como umbral. La prueba continuó hasta que se determinó el cabello con la fuerza más baja para inducir un movimiento rápido de la pata o cuando se alcanzaba la fuerza de corte de aproximadamente 26 g. Esta fuerza de corte se usó porque representa aproximadamente el 10 % del peso corporal de los animales y sirvió para evitar la elevación de toda la extremidad debido al uso de cabellos más rígidos, lo que habría cambiado la naturaleza del estímulo. El valor de cada pelo se confirmó semanalmente midiendo la magnitud en gramos ejercida por el cabello cuando se aplica a una balanza electrónica. El cabello se aplicó solo cuando la rata estaba inmóvil y de pie sobre las cuatro patas. Una respuesta de retirada se consideraba válida solo si la pata trasera estaba completamente retirada de la plataforma. Aunque infrecuente, si una rata caminaba inmediatamente después de la aplicación de un cabello en lugar de simplemente levantar la pata, el cabello se volvía a aplicar. En raras ocasiones, la pata trasera solo se estremecía después de una sola aplicación; como la pata trasera no se levantaba de la plataforma, esto no se consideró 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 colocaba apropiadamente en la plataforma. Si la retirada no se producía durante cinco aplicaciones de un cabello en particular, el siguiente cabello más grande de la serie se aplicaba de manera similar. Cuando la pata trasera se retiraba por un cabello en particular cuatro o cinco veces de las cinco aplicaciones, se consideró que el valor de ese cabello en gramos era el umbral de retirada. Una vez que se determinó el umbral para la pata trasera izquierda, se repitió el mismo procedimiento de prueba en la pata trasera derecha después de 5 minutos.

**Soporte de peso (dolor espontáneo)**

La prueba de soporte de peso se realizó en el modelo de ligadura del nervio ciático parcial descrito en la presente memoria. Las ratas fueron 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 colocó en la caja de plástico del dispositivo. La presión integrada de la pata durante este período (1-2 segundos) se mostró por separado para la pata derecha e izquierda. La relación entre la presión de la pierna derecha e izquierda se calculó como la relación de distribución del peso de la pata trasera izquierda/derecha. El ensayo de soporte de peso se repitió 3 veces en 5 minutos. Se calcula la relación de distribución media de 3 ensayos.

En el modelo PSNL, los compuestos 1 y 2 mostraron recuperación 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. Los compuestos 1 y 2 no tuvieron un efecto significativo en la alodinia táctil medida 30-60 minutos después de la dosis.

En el modelo PSNL, los compuestos 49 y 54 mostraron recuperación de 28-32 % (prueba de presión de la pata), 54-63 % (prueba plantar) y 40-65 % (soporte de peso) con relación al control de vehículo a una dosis de 10 mg/kg por vía oral y 64-85 % (prueba de presión de la pata), 81-90 % (prueba plantar) y 64-75 % (soporte de peso) con relación al control de vehículo a una dosis de 30 mg/kg por vía oral. No hubo ningún efecto significativo en la prueba de alodinia táctil con relación al control con vehículo medido 30 minutos después de la dosis. Se espera hasta un 90 % de inversión de la alodinia táctil con relación al control con vehículo se espera normalmente a las dos horas después de la dosis.

En el modelo diabético inducido por estreptozotocina (STZ), los compuestos 15 y 49 mostraron recuperación de 66-68 % (prueba de presión de la pata), 93-100 % (prueba plantar) con relación al control con vehículo a una dosis de 30mg/kg por vía intraperitoneal u oral sin efecto significativo en la prueba de alodinia táctil con relación al control con vehículo cuando se mide 30 minutos después de la dosis. Se espera hasta un 90 % de inversión de la alodinia táctil con relación al control de vehículo después de 9 días de dosificación repetida

**Modelo de retorcimiento (dolor abdominal inflamatorio)**

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). Una prueba de retorcimiento evalúa el dolor peritoneovisceral agudo.

Después de la aclimatación de 2-3 días, se administró 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 registró. Para ratones: Método A: se inyectó una solución de ácido acético al 0,6 % en solución salina i.p en un volumen de 10 ml/kg. Método B: se inyectó una solución salina de ácido acético al 1,2 % por vía i.p. en un volumen de 5 ml/kg. Para ratas: se inyectó ácido acético al 4 % en solución salina i.p en un volumen de 2 ml/kg en T = 0 minutos. Cada animal se colocó en una jaula de plástico transparente. En T = 5 minutos, el número de movimientos de retorcimiento se contó durante un período de 45 minutos. Como alternativa, los movimientos de retorcimiento se contaron durante un período de 5 minutos y se repitieron cada 5 minutos, comenzando en T = 5 minutos durante un período de 45 minutos.

Para cada compuesto probado, la puntuación individual se obtuvo calculando los movimientos de retorcimiento durante el período de tiempo estudiado. La reducción en el dolor obtenida para cada compuesto se expresó como un porcentaje de la inhibición (% de inhibición) con respecto al vehículo (control), calculado de acuerdo con la fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = [(puntuación \text{ del compuesto de prueba} - puntuación \text{ de vehículo}) / (puntuación \text{ de vehículo})] \times 100 \%$$

en la que "puntuación del compuesto de prueba" se refiere al grupo tratado con el compuesto o sustancia de prueba; "puntuación del vehículo" se refiere al grupo tratado con vehículo solo.

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

Los compuestos 49, 53, y 54 (Método B) mostraron reducción en el dolor de 25-35 % a una dosis de 10 mg/kg por vía oral (ratones C57). Los compuestos 2, 15, 49, 53 y 54 mostraron reducción en el dolor de 37-47 % a una dosis de 30 mg/kg mediante por vía oral y de 54-75 % por vía intraperitoneal (ratones C57).

**Modelo de picor/prurito**

El modelo de comportamiento de picor o rascado en los animales estudiados se puede usar como una medida del prurito.

Se analiza el rascado contando el número de rascados de una grabación de video o en vivo por observación visual directa, o utilizando un analizador automatizado (adquirido en la Universidad de California, San Diego, CA) . Usando un analizador automatizado, se mide el picor midiendo el movimiento de una banda metálica pequeña (0,5 gramos) que se coloca en el tobillo cerca de la pata trasera del animal antes de la inyección del agente pruritogénico. Se inyecta un agente pruritogénico tal como clorhidrato de histamina (5 mg/ml de solución salina, 20  $\mu$ l/ratón o 50  $\mu$ l/rata) o clorhidrato de serotonina (5 mg/ml de solución salina, 20  $\mu$ l/ratón o 50  $\mu$ l/rata) en el área escapular rasurada del animal para inducir prurito cutáneo local.

El sitio de inyección se elige de modo que solo es accesible por la pata trasera con la banda metálica y cuando el animal se rasca el área que le está picando usando esta pata trasera, se registra una acción rítmica de rascado, (distinta de la del aseo en las que intervienen las extremidades delanteras).

Después de la inyección del agente pruritogénico por vía intradérmica (i.d.) o subcutánea (s.c.), el animal se coloca sin restricción dentro de la cámara de observación (generalmente 22 x 22 x 24 cm) sobre un sistema detector electromagnético. Se detectan el número de rascados en el área escapular inyectada por el sistema y se cuenta automáticamente usando un ordenador durante un período de 45 min - 60 min. Durante el período de prueba, también se registran las observaciones tal como el recuento manual del número de rascados con la etapa del tiempo y se comparan con el número registrado por el analizador automatizado.

Para medir la eficacia de los compuestos de prueba como inhibidores del picor, se disuelve un compuesto proporcionado en la presente memoria en un vehículo apropiado tal como una mezcla de PEG, Tween y agua (generalmente 30 % de PEG/20 % de Tween/50 % de agua) en concentraciones de aproximadamente 1-20 % p/v, y se aplica aproximadamente 100  $\mu$ l al área circular rasurada (de aproximadamente 20 mm de diámetro), aproximadamente 15 min - 30 min antes de la inyección del agente pruritogénico. Para un compuesto administrado por vía oral, en un vehículo se disuelven 10-30 mg/kg del compuesto de prueba, tal como agua o PEG/agua (generalmente 50 % cada uno de PEG/agua) y se administran por sonda oral 30 min - 45 min antes de la inyección del agente pruritogénico. En lugar del compuesto, también se administran de manera separada un control positivo, tal como Lanacano al 20 %, así como un control negativo, tal como solución salina o vehículo y los resultados se registran.

Para los modelos *in vivo* descritos anteriormente, los datos obtenidos se analizan usando la prueba t de Student, con distribución bilateral. Todos los datos se presentan como media  $\pm$  EEM. Se usa un ANOVA (análisis de la varianza entre grupos) como un método para analizar los efectos totales de las respuestas a las dosis en los compuestos probados. Para los compuestos que dan un valor F significativo cuando se prueban, se aplica posteriormente la prueba de Bonferonni.

#### **Evaluación del efecto antidiabético en el modelo *in vivo* de diabetes**

Se indujo diabetes mellitus en ratas como se describe en el párrafo [00327] anterior.

Los animales seleccionados para el estudio mostraron signos estables de afección diabética, por ejemplo, hiperglicemia, ingestión incrementada de agua y alimento sin ganancia de peso corporal o pérdida de peso corporal. Solo los animales con un nivel final de glucosa en sangre (ayuno de 6 horas 8 am - 2 pm) de  $\geq 300$  mg/dl se incluyeron en el estudio, los animales que no mostraron hiperglicemia (nivel de glucosa en sangre  $< 300$  mg/dl) se excluyeron del estudio. Los niveles de glucosa en la línea basal, la ingestión diaria de alimento y agua y las pruebas conductuales (pruebas de von Frey, presión de la pata y plantar) se midieron para cada animal una vez a la semana durante 28 semanas, y una vez cada 2-4 semanas durante 28-30 semanas adicionales. En una semana seleccionada (a partir de la semana 6) para un compuesto de prueba, las ratas diabéticas se dividieron en dos grupos de prueba: un grupo de control con vehículo y un grupo tratado con compuesto de prueba (n=10 cada grupo). Se añadió un grupo simulado (solución salina sola sin STZ inyección i.p. n=10) como un grupo de control no diabético normal. Para reducir al mínimo el estrés en animales, asociado con el manejo diario repetido, el grupo de animales diabéticos tratados con el compuesto recibió el compuesto de prueba a una dosis diaria de 60 mg/kg en su agua para beber que contiene 2 % de PEG600 y 1 % de glicofulol (la concentración del compuesto de prueba en el agua de beber se determinó en función del consumo promedio diario de agua del animal individual como se determina en el período de pre- dosificación, que era un promedio de 0,1-0,11 mg/ml). El grupo de control con vehículo recibió agua para beber que contiene 2 % de PEG600 y 1 % de glicofulol sin el compuesto de prueba. El tratamiento continuó durante 9 días. El día 10 el agua de beber con el compuesto de prueba o el vehículo (2 % de PEG600 y 1 % de glicofulol) se reemplazó con agua de beber del grifo en todos los grupos. El control de los niveles de glucosa, ingesta de alimento y agua así como las pruebas conductuales continuaron durante 28-30 semana adicionales. El tratamiento crónico con el compuesto 49 a 60 mg/kg/día en el agua para beber dio por resultado una mejora rápida y sostenida en el dolor mecánico (prueba de presión de la pata) y dolor térmico (prueba plantar) sin taquiflaxia. Se logró una inversión significativa gradual, de hasta 90 % de la alodinia mecánica (prueba de von Frey) después de 9 días de tratamiento. Los umbrales de la prueba de presión de la pata y la prueba plantar retornaron a la línea base de pre-tratamiento (medida en el día 11, dos días después de la suspensión del compuesto), en tanto que el umbral de alodinia (prueba de von Frey) continuó midiéndose significativamente por arriba de la línea basal de nivel de pre-tratamiento durante hasta 5 días después de la suspensión del compuesto.

Las Figuras 1-3 muestran la ingesta de alimento, nivel de glucosa e ingesta de agua, respectivamente, para el grupo de control con vehículo, el grupo tratado con compuesto de prueba (compuesto 49, 60 mg/kg/día), y el grupo simulado. Una vez suspendido el tratamiento con el compuesto 49 en el día 9 (período de tratamiento marcado por líneas discontinuas en cada una de las Figuras 1-3), el grupo tratado con el compuesto de prueba mostró mejoras en el aspecto y/o salud general. En particular, La Figura 1, 2, y 3 muestran que la ingesta de alimento, nivel de glucosa e ingesta de agua, todas las cuales son manifestaciones de diabetes en el modelo animal, se redujeron de manera significativa en comparación con el grupo de control con vehículo. La reducción significativa de la ingesta de alimento, nivel de glucosa e ingesta de agua del grupo tratado con el compuesto en comparación con el grupo de control con vehículo continúa hasta la semana 52. El grupo simulado no mostró cambios significativos en la ingesta de alimento, nivel de glucosa o ingesta de agua durante el transcurso del experimento. Puesto que la desviación estándar en los grupos simulados es menos de 5 %, no se muestran las barras de error.

## 5.2 Ejemplos de moduladores de NaV

### 5.2.1 Métodos generales

#### 5.2.1.1 Método LCMS

##### Método-A

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

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

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

## ES 2 687 598 T3

Tiempo (min)	% A	% B
11,01	100	00
12,00	100	00

### Método D

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) 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

10

### **5.2.1.2 Método HPLC**

#### Método A

15 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

20

#### Método B

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	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

#### Método C

30 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.

35

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

## ES 2 687 598 T3

Tiempo (min)	%A	%B
13,01	90	10
17,00	90	10

### Método D

- 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	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

### 10 **5.2.1.3 Método de HPLC PREP**

#### Método A

- 15 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.

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

#### 20 Método B

- 25 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.

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

- 30 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

Tiempo (min)	%A	%B
17,00	90	10

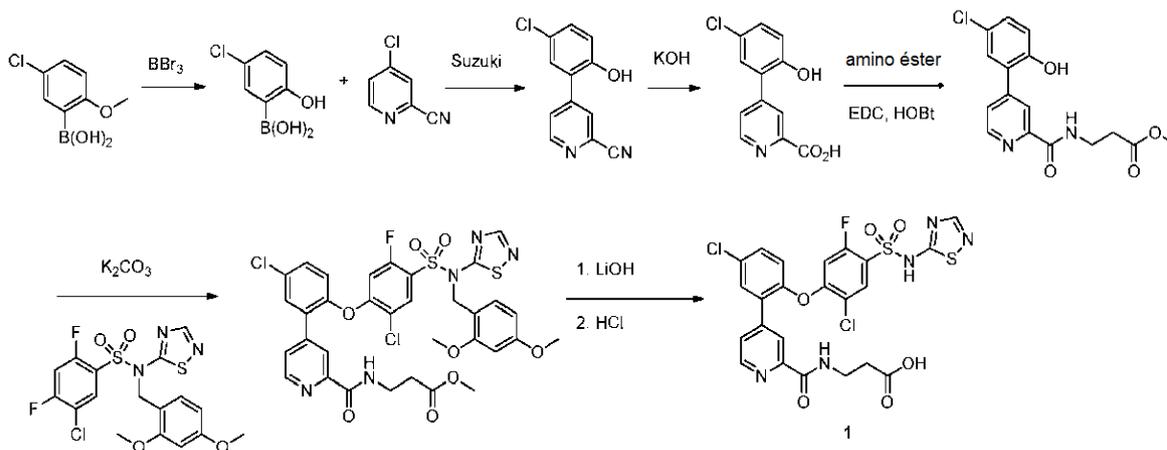
**5.2.1.4 Lista de abreviaturas**

- Ac = Acetilo
- 5 EtOAc = acetato de etilo
- Bn = Bencilo
- Boc = terct-Butoxicarbonilo
- Bzl = Bencilo
- DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- 10 DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida
- DCM = diclorometano
- DEAD = azodicarboxilato de dietilo
- DIC = diisopropilcarbodiimida
- DIPEA = diisopropiletilamina
- 15 D. M. agua = agua desmineralizada
- DME = 1,2-dimetoxietano
- DMF = N,N-dimetilformamida
- DMSO = dimetilsulfóxido
- EDC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
- 20 Et<sub>2</sub>O = éter dietílico
- HOBt = 1-Hidroxibenzotriazol
- IPA = alcohol isopropílico
- KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
- LAH = hidruro de litio y aluminio
- 25 LDA = diisopropilamida de litio
- LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio
- MOM = Metoximetilo
- NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio
- NBS = N-Bromosuccinimida
- 30 Ph = Fenilo
- PMB = p-Metoxibencilo
- Py = piridina
- TEA = trietilamina
- TFA = ácido trifluoroacético
- 35 THF = tetrahidrofurano
- Tol = p-Toluilo

**5.2.2 Ejemplos**

- 40 **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**



Etapa 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).

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

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, y 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 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).

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 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).

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).

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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

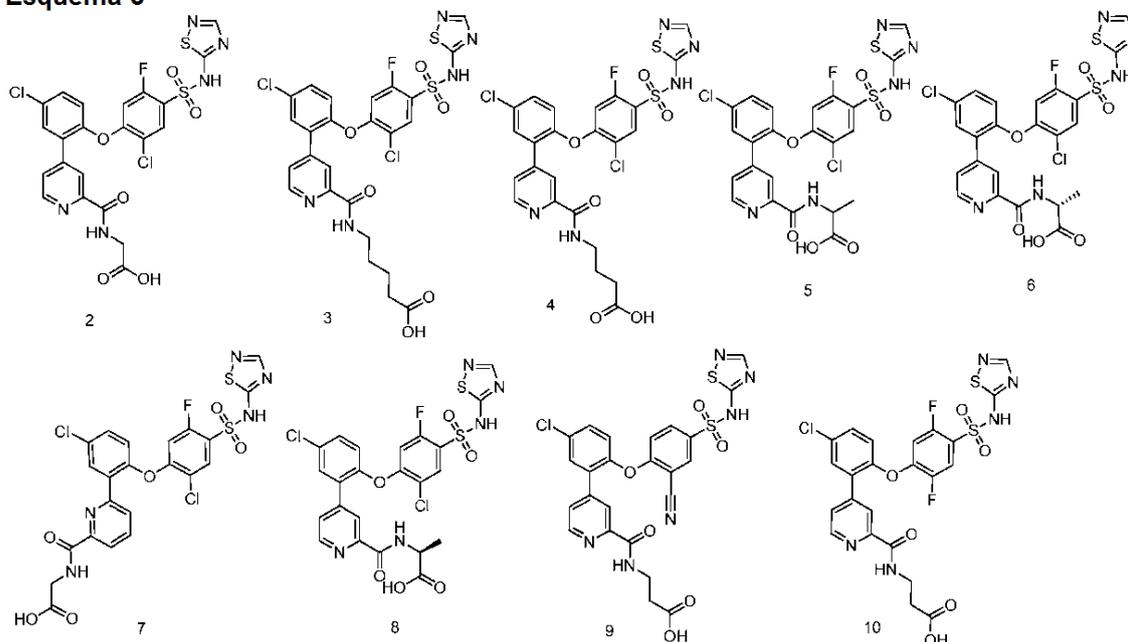
**Etapa 6: Preparación del ácido 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)picolinamido)propanoico**

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 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).

**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 en 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 puras dio 0,29 g (rendimiento: 34 %) del producto deseado como sal de HCl. CL-EM: m/z = 612,9 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), 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).

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

**Esquema 6****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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), 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).

**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**

5 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. CL-EM: m/z = 640,2 (M+H).

**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**

10 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 <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>), 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).

**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**

20 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 <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>), 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, 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-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico**

30 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 <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>), 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).

**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**

35 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 <sup>1</sup>H (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).

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

45 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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), 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).

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

55 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)benzenosulfonamida por 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en la etapa 5. CL-EM: m/z = 584,8 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (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).

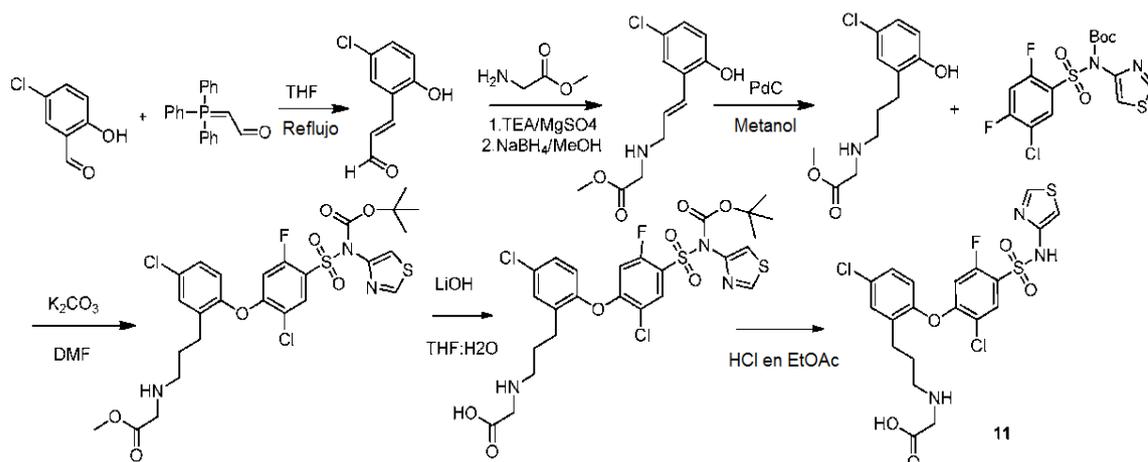
**Ejemplo de referencia 10: Ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico**

65 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)benzenosulfonamida por N-(2,4-

dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en la etapa 5. CL-EM:  $m/z = 595,8$  (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  8,66 (d,  $J = 4,8$  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).

5 **Ejemplo de referencia 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**



10 **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).

20 **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 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).

35 **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).

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

5 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,1 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-  
10 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).

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

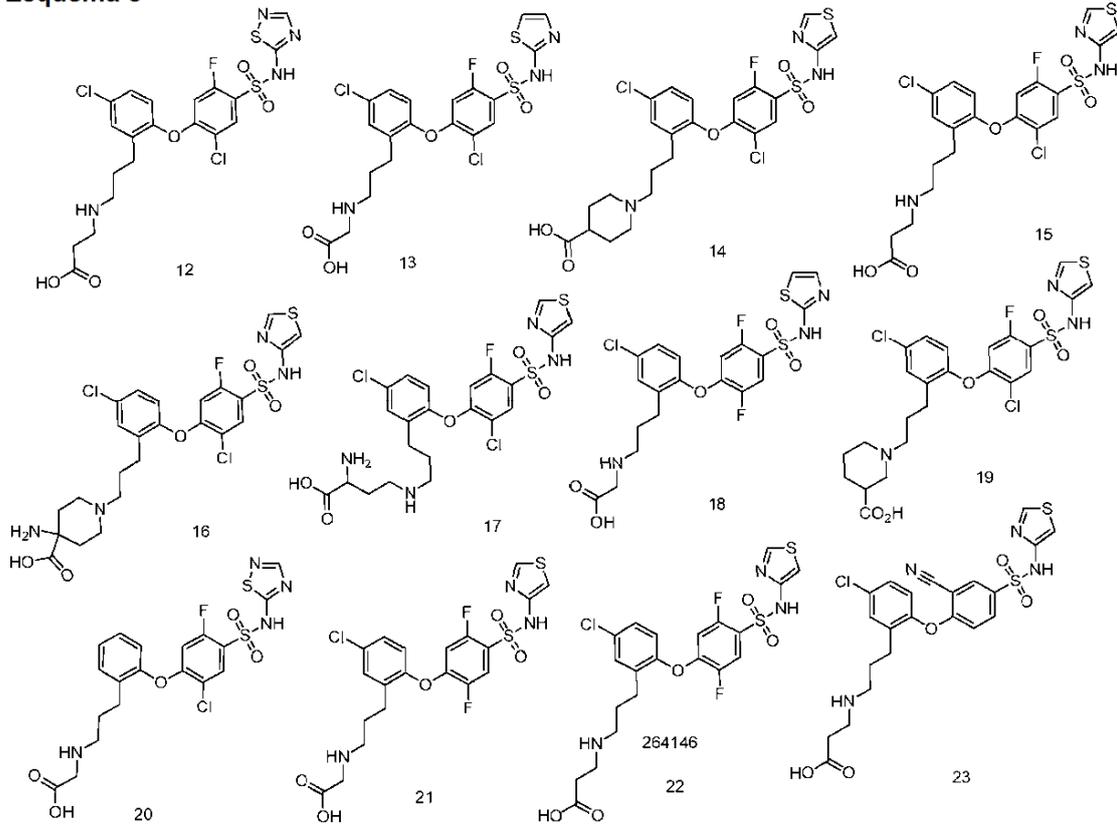
20 A la solución de 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-  
clorofenil)propil)amino)acetato de metilo (0,6 g, 0,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio  
monohidratado (0,0529, 4,6 mmol) en agua (6 ml) a temperatura ambiente. 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  
25 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.

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

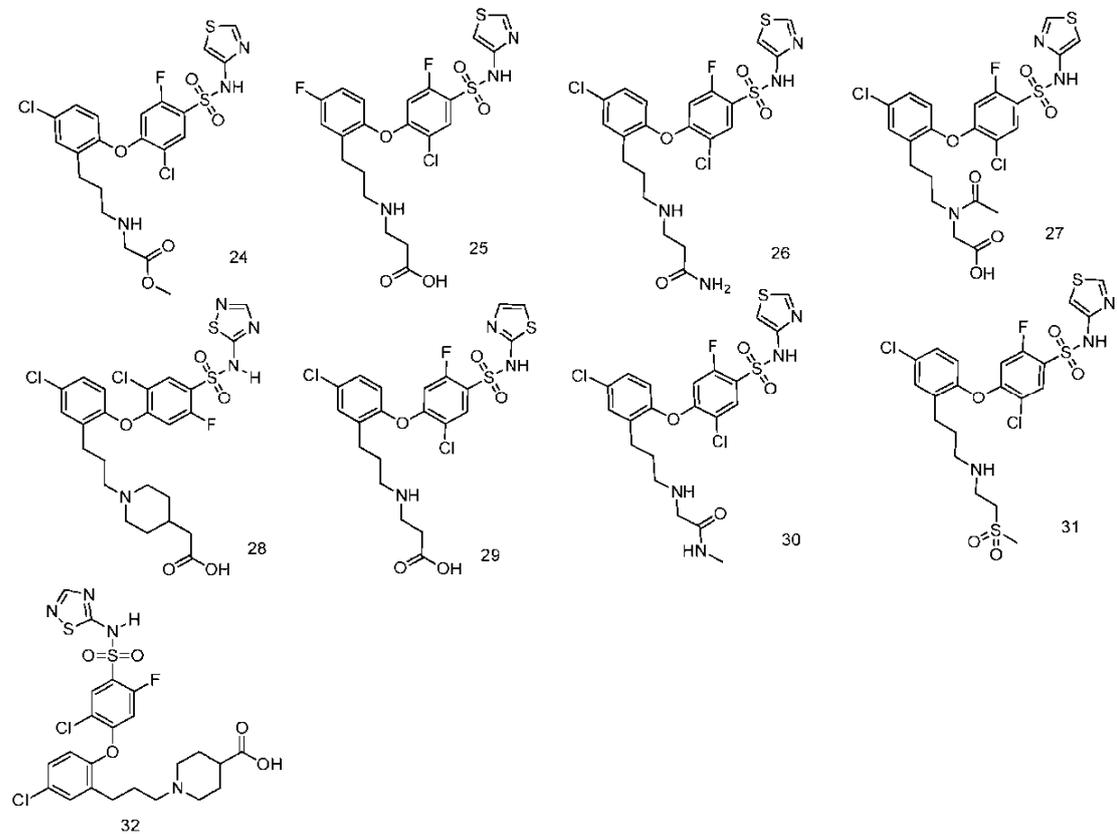
30 A la solución de ácido 2-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-5-  
clorofenil)propil)amino)acético (0,5 g, 0,78 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de  
ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. 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  
35 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 en 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  
40 la sal de HCl del producto deseado (0,16 g, 38 % de rendimiento). CL-EM: m/z = 533,9 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (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).

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

Esquema 8



Esquema 9



**Ejemplo de referencia 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 <sup>1</sup>H (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 de referencia 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). RMN de <sup>1</sup>H (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, 1 H), 6,91 - 6,94 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H).

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

25 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 de referencia 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). RMN de <sup>1</sup>H (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).

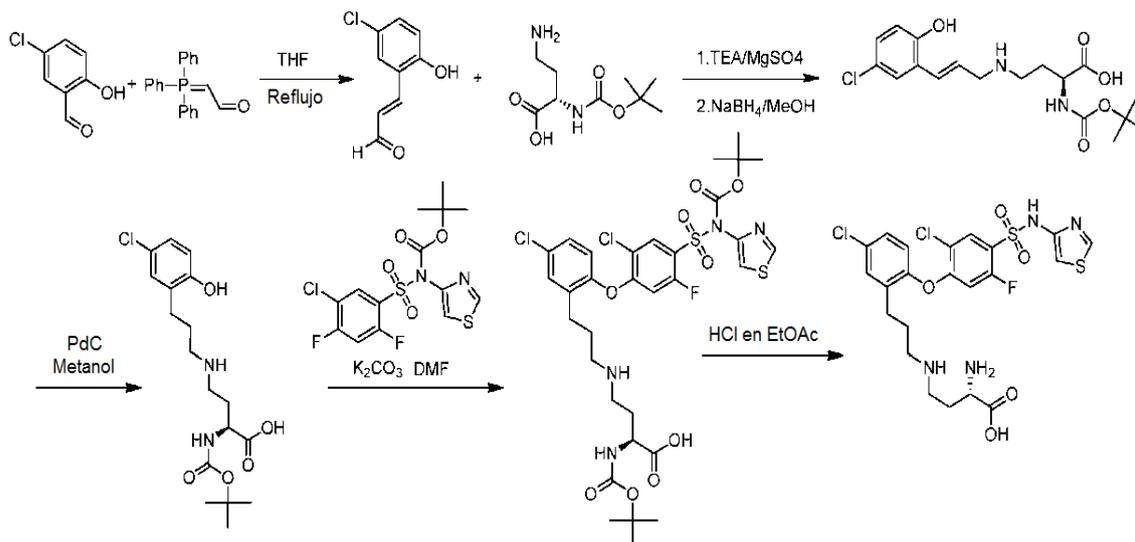
**Ejemplo de referencia 16: Ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil) piperidin-4-carboxílico**

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). RMN de <sup>1</sup>H (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 de referencia 17: Ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoyl)fenoxi)fenil)propil) amino)butanoico**

**Esquema 10**



5

**Etapas 1: Preparación del ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)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 a 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 en 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 de referencia 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 <sup>1</sup>H (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 de referencia 19: Ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenilo)propil)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 de referencia 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 <sup>1</sup>H (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 de referencia 21: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético**

5 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 <sup>1</sup>H (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).

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

15 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 <sup>1</sup>H (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).

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

25 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 <sup>1</sup>H (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).

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

35 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 <sup>1</sup>H (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).

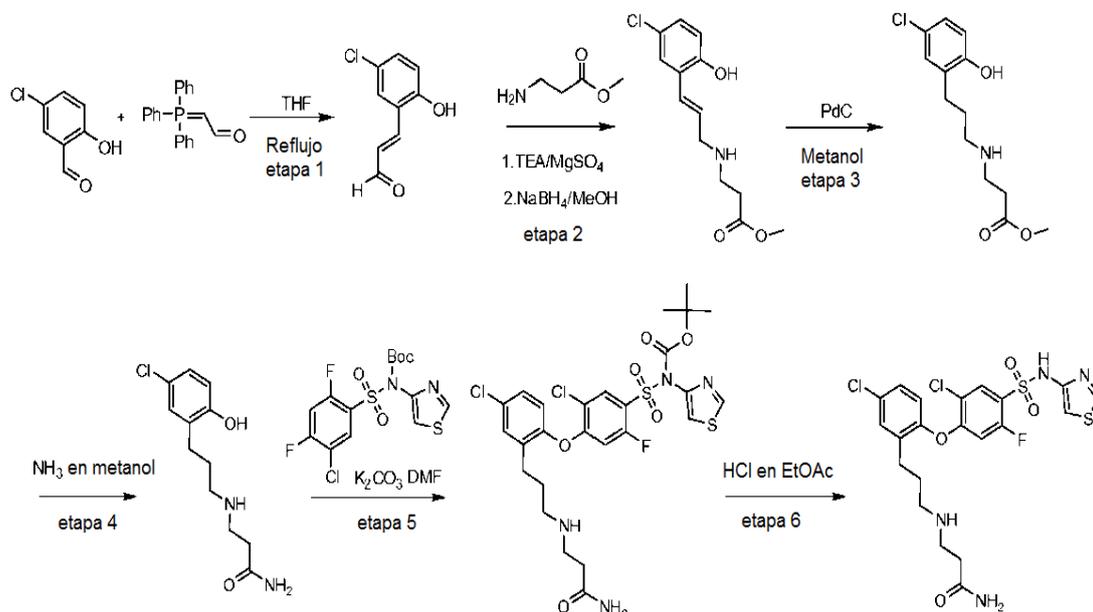
40 **Ejemplo de referencia 25: Ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico**

45 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 <sup>1</sup>H (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).

50

**Ejemplo de referencia 26:** 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoyl)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 refluxo 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  $\beta$ -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 borohidrato 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 burbujó 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)

- 5 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).

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

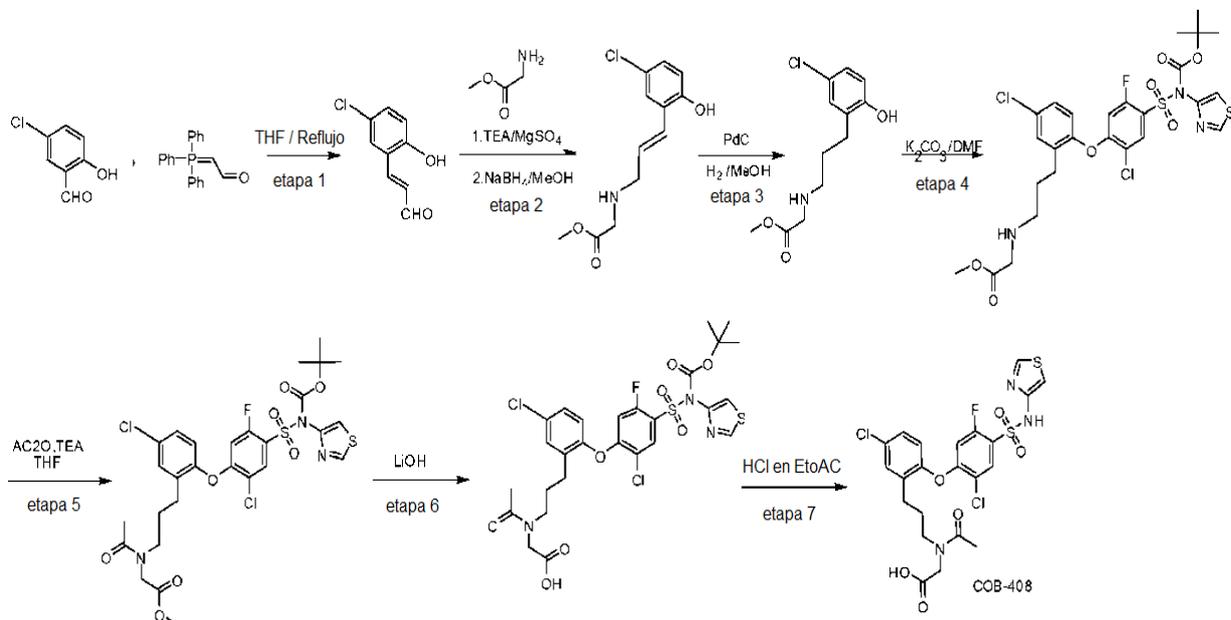
- 15 A una solución de 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanoato (0,09 g, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (0,145, 1,05 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A 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.

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

- 30 A una solución de 3-(3-(2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)-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 en 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),  $\delta$  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),

**Ejemplo de referencia 27: Ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoyl)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).

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

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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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.

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

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-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)acetamido)acético

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 en 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 de referencia 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**

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-dimetoxibencilo)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 601,2 (M+H).

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

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-dimetoxibencilo)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 547,9 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (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 de referencia 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  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  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 de referencia 31: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) bencenosulfonamida**

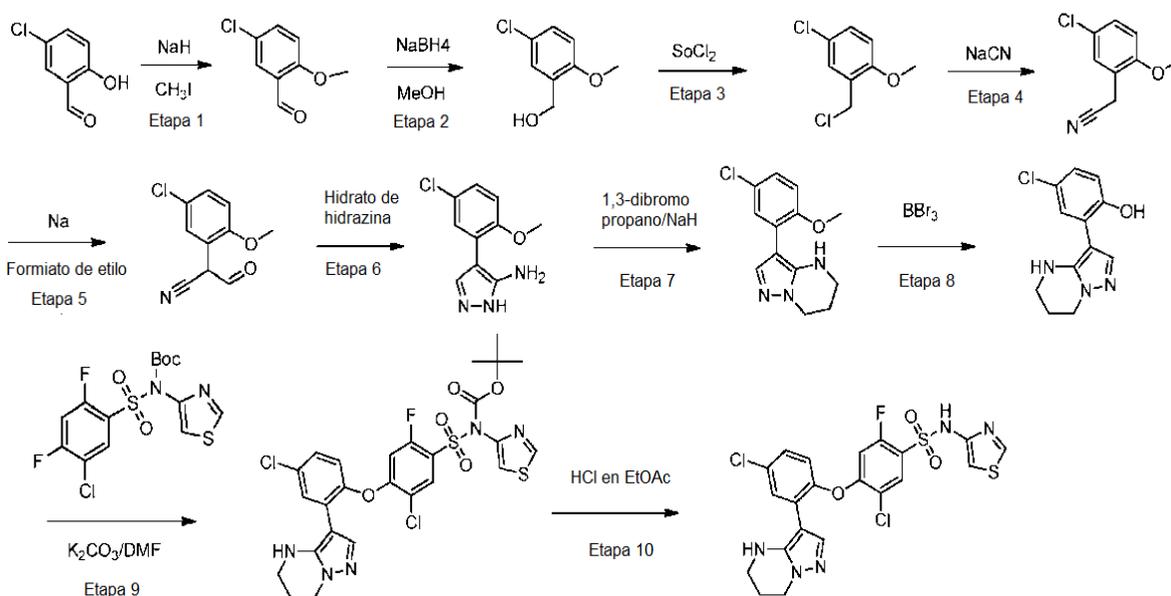
El compuesto **31** fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina por la 2-(metilsulfonil)etanamina en la etapa 2. CL-EM:  $m/z = 581,8$  (M+H).  
 20 RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  8,77 (d,  $J = 2,4$  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 de referencia 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- $\alpha$ ]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 en 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 en 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- $\alpha$ ]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- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenol

Una solución de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]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- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

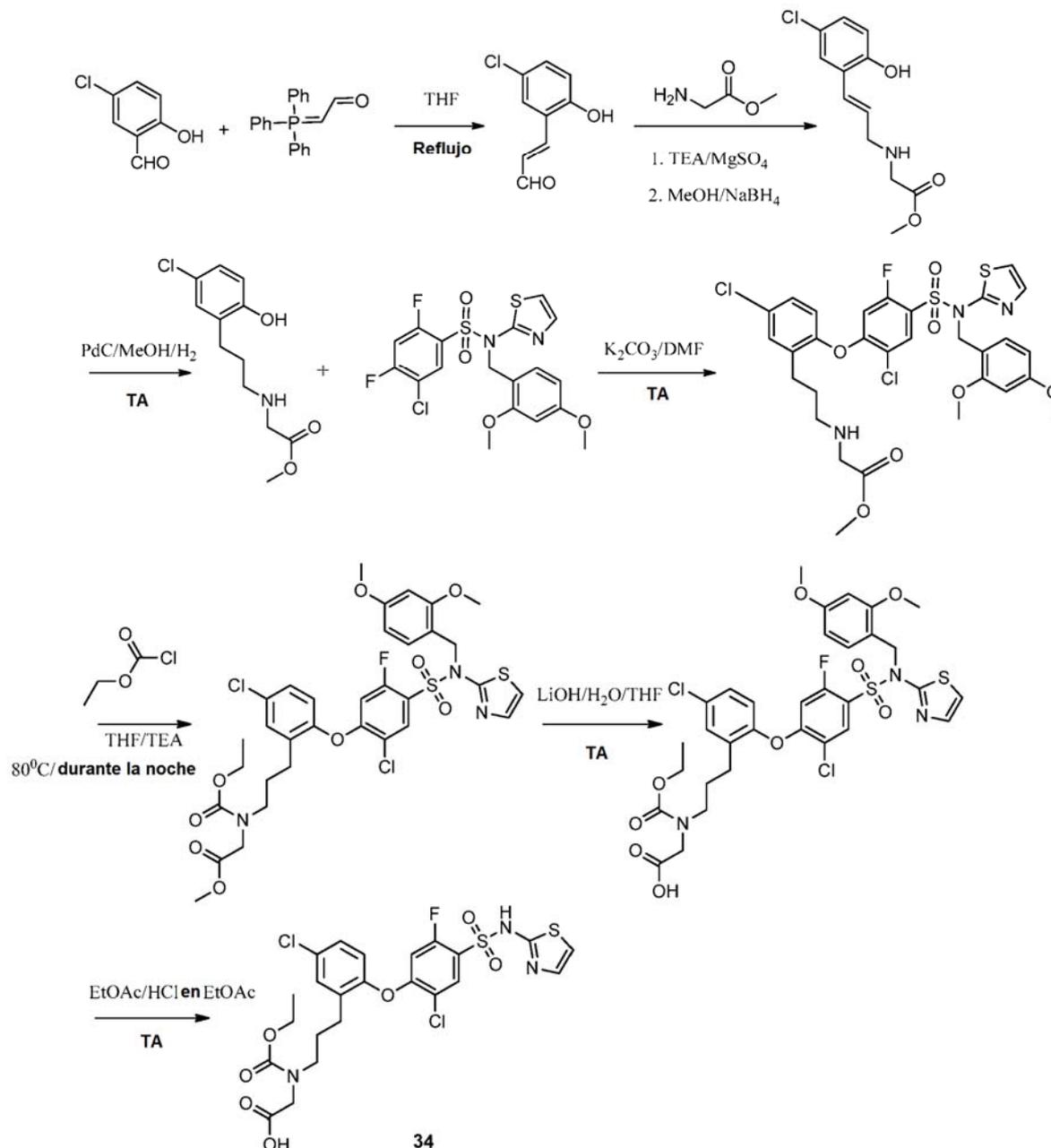
A una solución de 4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-3-il)fenol (0,5 g, 2,008 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,556 g, 4,016 mmol) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura 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- $\alpha$ ]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- $\alpha$ ]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 <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  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).

**Ejemplo de referencia 34: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-(etoxicarbonil)-amino)acético**

**Esquema 14**



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 (formilmetil)trifenilfosforano (43 g, 149 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 en vacío para dar el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó en acetato de etilo a aproximadamente 20-30 % en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dió 20 g (rendimiento: 87 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 183,4 (M+H).

15

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

5 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 a vacío. La masa concentrada obtenida de esta manera 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 mmol) en pequeñas porciones durante un periodo 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 agitar a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró en 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 concentró en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado fluyó en metanol a aproximadamente 1-5 % en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 4 g (rendimiento: 58 %) del producto deseado como sólido amarillo. CL-EM: m/z = 256,43 (M+H).

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

20 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 periodo de 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con la misma cantidad de metanol. El filtrado obtenido de esta manera se concentró en vacío para dar 3 g (rendimiento, 85 %) del compuesto como líquido incoloro y este se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 258,5 (M+H).

Etapa 4: Preparación del (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo

30 A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino) acetato de metilo (1,1 g, 4,28 mmol) en DMF (12 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,77 g, 12,8 mmol) en una porción bajo 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-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida (1,96 g, 4,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua D.M. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró en vacío para dar 1,5 g (rendimiento: 50,2 %) del compuesto deseado. El material se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 698,5 (M+H).

Etapa 5: Preparación del N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(etoxicarbonil)glicinato de metilo

45 A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-yl)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo (1,0 g, 1,43 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (0,596 ml, 4,29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió cloroformiato de etilo (0,407 ml, 4,29 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a continuación a reflujo a 80 °C durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació en agua D.M. (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 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 en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó triturando con éter dietílico lo que da 0,860 g (rendimiento: 78,9 %) del compuesto deseado como un sólido marrón. El material se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 770,2 (M+H).

Etapa 6: Preparación de la N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(etoxicarbonil)glicina

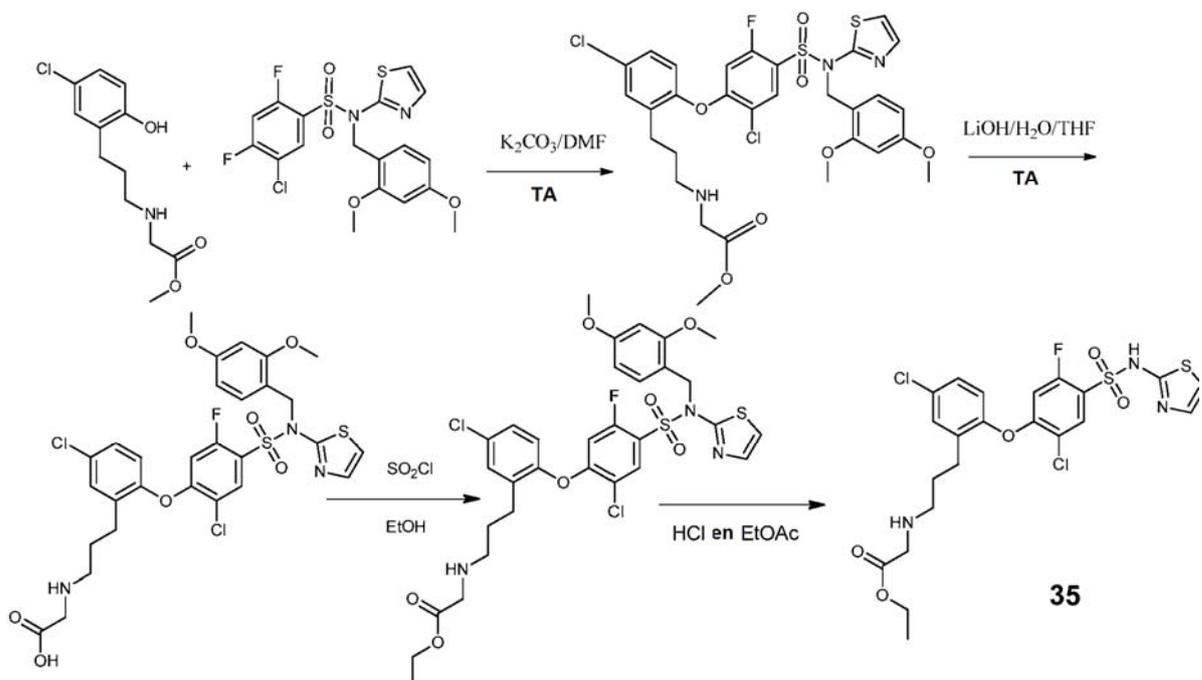
60 A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(etoxicarbonil)glicinato de metilo (0,85 g, 1,10 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,135 g, 5,62 mmol) en agua D.M. (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante entonces se acidificó a pH entre 4-6 con ácido clorhídrico 1N acuoso. El ácido resultante acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para dar 0,55 g (rendimiento: 66,13 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 7: Preparación de la N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-N-(etoxicarbonil)glicina

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(etoxicarbonil)glicina (0,5 g, 0,66 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió pentano (15 ml) a la mezcla de reacción lo que dio por resultado la precipitación del sólido. La capa de solvente se decantó; el sólido obtenido de esta manera se lavó dos veces con pentano (10 ml) y se secó en vacío. El material crudo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando HCl al 0,1 % en agua:acetonitrilo como fase móvil (Método A de HPLC PREP). La evaporación de las fracciones del producto puro obtenido de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (0,04 g, 10 % de rendimiento). CL-EM:  $m/z = 606,16$  (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  8,00 - 8,06 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,16 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,80 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,95 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 3H).

**Ejemplo de referencia 35: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de etilo**

Esquema 15



20 Etapa 1: Preparación del (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo

25 A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino)acetato de metilo (1,6 g, 6,22 mmol), que se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 11, en DMF (12 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,5 g, 18,6 mmol) en una porción bajo 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-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (3,14 g, 6,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua D.M. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró en vacío para dar 1,0 g (rendimiento, 23,2 %) del compuesto deseado como un sólido. El material se usó directamente para la siguiente etapa.

35 Etapa 2: Preparación de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicina

A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo (1 g, 1,43 mmol) en THF (15 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de

litio (0,3 g, 7,16 mmol) en agua D.M. (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó entre 4-6 pH con ácido clorhídrico 1N acuoso. El ácido acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para dar 0,7 g (rendimiento: 71,55 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional ni análisis. CL-EM: m/z= 684,15(M+H).

Etapa 3: Preparación de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-fenil)propil)glicinato de etilo

A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicina (0,5 g, 0,73 mmol) en etanol (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,53 ml, 7,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se sometió a continuación a reflujo durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó en vacío y se añadió agua de D.M. (30 ml) al residuo resultante. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó triturando con éter dietílico, lo que dio 0,4 g (rendimiento: 76,9 %) del compuesto deseado. El material se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 712,4 (M+H).

Etapa 4: Preparación de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de etilo

A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato (0,35 g, 0,49 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió pentano (15 ml) a la mezcla de reacción lo que dio por resultado la precipitación del sólido. La capa de disolvente se decantó, el sólido obtenido de esta manera se lavó dos veces con pentano (10 ml) y se secó en vacío. El material crudo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando HCl al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo (Método A HPLC PREP). La evaporación de las fracciones del producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (0,045 g, 16,32 % de rendimiento). CL-EM: m/z= 562,04 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H) 7,46 - 7,49 (m, 1H) 7,33 - 7,38 (m, 1H) 7,15 - 7,19 (m, 1H) 7,00 - 7,04 (m, 1H) 6,81 - 6,85 (m, 1H) 6,75 - 6,79 (m, 1H) 4,29 - 4,36 (m, 2H) 3,97 (s, 2H) 3,07 - 3,13 (m, 2H) 2,67 - 2,74 (m, 2H) 2,00 - 2,08 (m, 2H) 1,29 - 1,37 (m, 3H).

#### **Ejemplo de referencia 42 : 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)-bencenosulfonamida**

El compuesto **42** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando éster metílico de glicina con 1H-pirazol-4-amina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 541,82 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,78 (d, J= 2,1Hz, 1H), 8,02 (d, J= 7,1Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,48 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,12 (d, J= 2,1Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 10,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 2,70 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H).

#### **Ejemplo de referencia 43: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)propanoico**

El compuesto **43** se sintetizó de acuerdo al 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 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z= 532,14 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 7,78 - 7,85 (m, 1H) 7,44 - 7,51 (m, 1H) 7,27 - 7,36 (m, 1H) 7,13 - 7,19 (m, 1H) 6,96 - 7,03 (m, 1H) 6,83 - 6,91 (m, 1H) 6,79 (s, 1H) 3,11 - 3,18 (m, 2H) 3,01 - 3,08 (m, 2H) 2,71 - 2,80 (m, 2H) 2,43 - 2,52 (m, 2H) 1,97 - 2,08 (m, 2H).

#### **Ejemplo de referencia 44: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-il)bencenosulfonamida**

El compuesto **44** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 2-(metilsulfonil)etanamina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 581,83 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,77 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 - 6,77 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,97 - 3,04 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 45: 4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)-bencenosulfonamida**

5 El compuesto **45** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 1H-pirazol-3-amina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 541,99 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,76 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 1,16 - 7,82 (m, 1H), 7,45 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J= 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 12 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 5,74 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 3,19 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 1,82 - 1,98 (m, 2H).

**10 Ejemplo de referencia 46: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida**

15 El compuesto **46** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 2-amino-N-metilacetamida en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 546,88 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,74 - 8,81 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,68 - 6,82 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H).

**20 Ejemplo de referencia 47: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)-amino)acético**

25 El compuesto **47** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con el éster metílico de sarcosina en la etapa 2. CL-EM: m/z= 548,04 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,73 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 10,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 2,06 (t, J= 8,0 Hz, 2H).

**30 Ejemplo de referencia 48: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida**

35 El compuesto **48** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 581,90 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,76 (s, a, 1H), 8,02 (s, a, 1H), 7,67 (s, a, 1H), 7,54 (s, a, 1H), 7,35 (s, a, 1H), 7,13 (s, a, 1H), 7,03 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 4,55 - 4,57 (m, 1H), 4,19 - 4,21 (m, 1H), 3,81 (s, a, 1H), 3,66 (s, a, 1H), 3,50 (s, a, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,15 (s, a, 3H), 2,68 - 2,72 (m, 3H), 2,15 (s, a, 2H).

**Ejemplo 49: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida**Preparación de la 2-((3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)-amino)acetamida

40 El (3-(5-cloro-2- hidroxifenil)propil)glicinato de metilo se sintetizó como se describe en el procedimiento para el compuesto **11**. Una solución de (3-(5- cloro-2-hidroxifenil)propil)glicinato de metilo (6,0 g, 23,25 mmol) en metanol (200 ml) se enfrió a -78 °C usando un baño de acetona/hielo seco. A continuación se purgó gas de amoníaco en esta mezcla de reacción fría durante 1-3 horas. El montaje de la reacción se cerró estrechamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente agitando adicionalmente durante 18 horas más. La mezcla de reacción se monitorizó en TLC usando acetato de etilo puro como fase móvil. Una vez finalizada la reacción, las mezclas de reacción se mezclaron y evaporaron en vacío para obtener un material crudo que se copurificó adicionalmente dos veces con éter dietílico. Este material crudo se trituró con éter dietílico (2 x 50 ml) y pentano (50 ml), el sólido resultante se filtró en vacío y se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CL-EM: m/z = 243,08 (M+H).

Preparación de la 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-amino)acetamida (**49**)

55 El compuesto **49** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)acetato de metilo con 2-((3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propil)amino)acetamida en la etapa 4, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z = 533. (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (t, J= 8 Hz, 2H), 2,68 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,03 (t, J= 8 Hz, 2H).

**60 Ejemplo de referencia 50: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopentilo**

65 El compuesto **50** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **35** reemplazando el etanol con 3-metilbutan-1-ol en la etapa 3. CL-EM: m/z= 604,14 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,98 - 4,04 (m, 2H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 0,90 (d,

$J=6,6$  Hz, 6 H).

**Ejemplo de referencia 51: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetato de isopropilo**

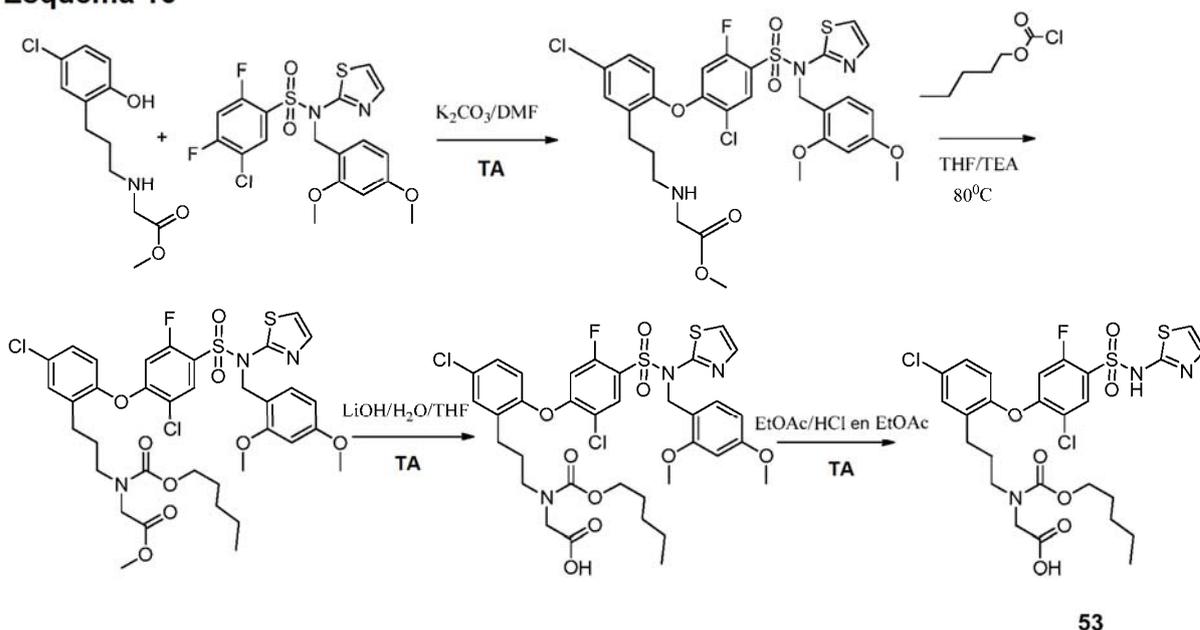
El compuesto **51** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **35** reemplazando el etanol con isopropanol en la etapa 3. CL-EM:  $m/z=575,92$  (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  1,31 (s, 3H) 1,32 (s, 3H) 2,01 - 2,09 (m, 2H) 2,71 (t,  $J=7,63$  Hz, 2H) 3,07 - 3,15 (m, 2H) 3,95 (s, 2H) 5,11-5,19 (m, 1H) 6,76 (d,  $J=10,45$  Hz, 1H) 6,82 (d,  $J=4,65$  Hz, 1H) 7,01 (d,  $J=8,70$  Hz, 1H) 7,18 (d,  $J=4,65$  Hz, 1H) 7,35 (dd,  $J=8,70, 2,59$  Hz, 1H) 7,49 (d,  $J=2,52$  Hz, 1H) 8,05 (d,  $J=7,10$  Hz, 1H).

**Ejemplo de referencia 52: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de metilo**

El compuesto **52** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con éster metílico de sarcosina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM:  $m/z=562,14$  (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD),  $\delta$  8,76 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 6,97 - 7,10 (m, 2H), 6,66 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,48 (d,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 53: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)((pentiloxi)-carbonil)-amino)acético**

**Esquema 16**



**Etapa 1: Preparación de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo**

A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo (0,6 g, 2,3 mmol), que se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto **11**, en DMF (10 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,96 g, 6,9 mmol) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla anterior se añadió 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida (1,17 g, 2,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua D.M. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (50 ml), salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para dar 0,6 g (rendimiento: 37,36 %) del compuesto deseado. El material se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM:  $m/z=698,1$  (M+H).

Etapa 2: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-fenil)propil)-N-(pentiloxi)carbonil)glicinato de metilo

5 A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo (0,6 g, 0,85 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (0,36 ml, 2,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió cloroformiato de pentilo (0,38 ml, 2,57 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua D.M. (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 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 en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó triturando con éter dietílico lo que dio 0,6 g (rendimiento: 86,9 %) del compuesto deseado como un sólido marrón. MS: m/z= 812,21 (M+H).

15 Etapa 3: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-fenil)propil)-N-(pentiloxi)carbonil)glicina

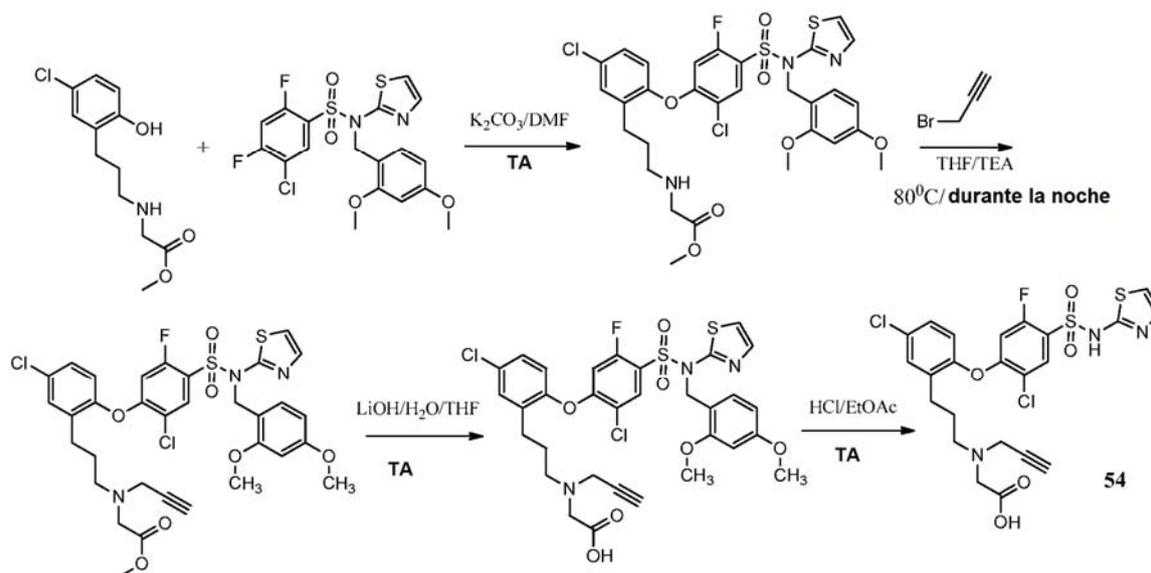
20 A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)-fenil)propil)-N-(pentiloxi)carbonil)glicinato de metilo (0,6 g, 0,738 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,1 g, 4,43 mmol) en agua D.M. (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) en la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó a un pH de 4-6 con ácido clorhídrico 1N acuoso. El ácido acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 0,5 g (rendimiento: 84,89 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa.

30 Etapa 4: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-N-((pentiloxi)carbonil)glicina

35 A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-pentiloxi)carbonil)glicina (0,5 g 0,626 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió pentano (10 ml) en la mezcla de reacción lo que dio por resultado la precipitación del sólido. La capa de di solvente se decantó; el sólido obtenido de esta manera se lavó dos veces con pentano (10 ml) y se secó en vacío. El material crudo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando HCl al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo (Método A de HPLC PREP). La evaporación de las fracciones del producto crudo obtenido de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (0,05 g, 12,3 % de rendimiento). CL-EM: m/z=648,14 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 13,02 (s, a, 1H), 12,63 (s, a, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,80 - 6,94 (m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,12-1,28 (m, 4H), 0,74 - 0,88 (m, 3H).

**Ejemplo de referencia 54: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-5 (tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(pro-2-in-1-il)amino)acético**

**Esquema 17**



5

Etapa 1: Preparación del (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo

10 A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino)acetato de metilo (1,1 g, 4,28 mmol) en DMF (12 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (1,77 g, 12,8 mmol) en una porción bajo 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-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)-bencenosulfonamida (1,96 g, 4,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua D.M. (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (50 ml), salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para dar 1,5 g (rendimiento: 50,2 %) del compuesto deseado como un sólido. El material se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 698,5(M+H).

20 Etapa 2: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicinato de metilo

25 A una solución de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)glicinato de metilo (0,9 g, 1,28 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (0,54 ml, 3,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió 3-bromoprop-1-ino (0,346 ml, 3,86 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua D.M. (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 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 en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó triturado con éter dietílico que dio 0,780 g (rendimiento: 77,8 %) del compuesto deseado como un sólido café. CL-EM: m/z= 736,15(M+H).

35 Etapa 3: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicina

40 A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicinato de metilo (0,7 g, 0,95 mmol) en THF (30 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,2 g, 4,75 mmol) en agua D.M. (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se acidificó entre pH 4-6 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El ácido acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío

para dar 0,43 g (rendimiento: 62,68 %) del compuesto como un sólido blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa.

**Etapa 4: Preparación de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-il)glicina**

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenoxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-il)glicina (0,4 g, 0,554 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió pentano (10 ml) a la mezcla de reacción que dio por resultado la precipitación de un sólido. La capa de disolvente se decantó, el sólido obtenido de esa manera se lavó dos veces con pentano (10 ml) y se secó en vacío. El material crudo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando HCl al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo (Método A de HPLC PREP). La evaporación de las fracciones del producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (0,045 g (rendimiento: 14,12 %). CL-EM: m/z= 572,09 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 3H), 2,64 - 2,73 (m, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 55: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-dihidroimidazo[1, 2-α]pirazin-7(8H)-il)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida**

El compuesto **55** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-α]pirazina en la etapa 2, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 583(M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 - 2,87 (m, 2H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 2H).

**Ejemplode referencia 56: 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-α]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida**

El compuesto **56** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **33** reemplazando el 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo con 2-(2-metoxifenil)acetonitrilo en la etapa 5, y omitiendo las etapas 1 a 4. CL-EM: m/z= 506,33 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 4H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,03 (s, a, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,16 (s, a, 2H), 1,93 (s, a, 2H).

**Ejemplo de referencia 57: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-α]pirimidin-3-il)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida**

El compuesto **57** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **33** 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-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida en la etapa 9. CL-EM: m/z= 539,82 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, a, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).

**Ejemplode referencia 58: 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-α]pirimidin-3-il)fenoxi)-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida**

El compuesto **58** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **33** omitiendo las etapas 1 a 4, reemplazando el 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo con 2-(2-metoxifenil)acetonitrilo en la etapa 5, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo en la etapa 9. CL-EM: m/z= 505,87 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 1,32 (s, 2H).

**Ejemplo de referencia 59: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metilsulfonil)etil)- amino)propil)fenoxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida**

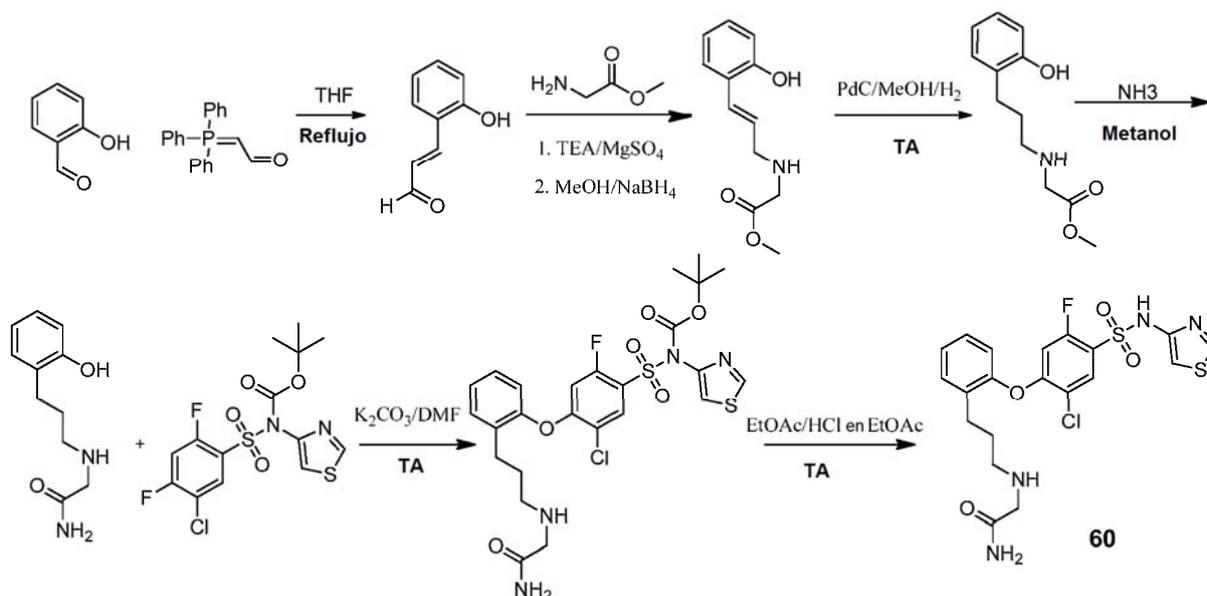
Se sintetizó el compuesto **59** de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** omitiendo la etapa 5, reemplazando el éster metílico de glicina con 2-(metilsulfonil)etanamina en la etapa 2 y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo con 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida en la etapa 4. CL-EM: m/z = 584,44 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,05 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 - 6,86 (m, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,09 - 3,18 (m, 5 H), 2,72 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 1,8 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia  
sulfamoi(fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida

60:

2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)

## Esquema 18



5

## Etapa 1: Preparación de 3-(2-hidroxifenil)acrilaldehído

A una solución de 2-hidroxibenzaldehído (10 g, 81,8 mmol) en THF (150 ml) se añadió (formilmetil)trifenilfosforano (24,89 g, 81,8 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 se extrajo con agua (200 ml) y acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para dar el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de fase normal. El producto deseado eluyó en acetato de etilo a aproximadamente 20-30 % de acetato de etilo en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dieron 8,7 g (rendimiento: 71,86 %) del compuesto deseado como un sólido amarillo. CL-EM: m/z= 149,42 (M+H).

## Etapa 2: Preparación de (3-(2-hidroxifenil)alil)-glicinato de metilo

A una solución de 3-(2-hidroxifenil)acrilaldehído (8 g, 56,7 mmol) y clorhidrato del éster metílico de glicina (7,8 g, 62,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió sulfato de magnesio (10,21 g, 85,1 mmol) y trietilamina (16 ml, 113,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a vacío. La masa concentrada obtenida de esta manera se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a una temperatura de entre 5-10 °C. A la mezcla anterior, se añadió borohidruro de sodio (6,4 g, 170,2 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 20 minutos; durante la adición se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre 10-20 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró en 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 en vacío para obtener el producto crudo deseado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice en fase normal. El producto deseado eluyó en metanol a aproximadamente 1-5 % en diclorometano. La evaporación de las fracciones del producto dio 8 g (rendimiento: 64,64 %) del compuesto deseado como sólido amarillo. CL-EM: m/z= 222,33 (M+H).

## Etapa 3: Preparación de (3-(2-hidroxifenil)propil)-glicinato de metilo

A una solución de (3-(2-hidroxifenil)alil)glicinato de metilo (7,0 g, 31,6 mmol) en metanol (70 ml) se añadió con cuidado paladio sobre carbono al 10 % con 50 % de humedad (0,335 g, 3,1 mmol). A continuación se burbujeó gas hidrógeno en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó cuidadosamente con alguna cantidad de metanol. El filtrado obtenido de esta manera se concentró en vacío para dar 6 g (rendimiento: 85,14 %) del compuesto como líquido incoloro y se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: m/z= 224,33 (M+H).

Etapa 4: Preparación de 2-((3-(2-hidroxifenil)propil)amino)acetamida

Una solución de (3-(2-hidroxifenil)propil)glicinato de metilo (2 g, 8,96 mmol) en metanol (60 ml) se enfrió a - 78 °C usando un baño de acetona/hielo seco. A continuación se purgó el gas amoníaco en esta mezcla de reacción fría durante 1-2 horas. El montaje de reacción se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente por lo que se agitó adicionalmente durante las siguientes 18 horas. La mezcla de reacción se monitorizó en TLC usando acetato de etilo puro como la fase móvil. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó en vacío y el material crudo obtenido se coevaporó adicionalmente dos veces con éter dietílico. El material crudo final se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. El proceso anterior dio 1,8 g (rendimiento: 96,58 %) del compuesto deseado. CL-EM: m/z= 208,83 (M+H).

Etapa 5: Preparación de ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoetil)amino)propil)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)-(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de 2-((3-(2-hidroxifenil)propil)amino)acetamida (0,1 g, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,13 g, 0,96 mmol) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior se añadió ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,23 g, 0,576 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4-8 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua D.M. (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua D.M. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice en fase normal. El producto deseado eluyó en acetato de etilo a aproximadamente 20 a 25 % en hexano. La evaporación de las fracciones del producto dio 0,15 g (rendimiento: 52,16 %) del compuesto deseado como un sólido CL-EM: m/z= 599,69 (M+H).

Etapa 6: Preparación de 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)-amino)acetamida

A una solución de ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoetil)amino)propil)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)-(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,15 g, 0,25 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió pentano (15 ml) a la mezcla de reacción lo que dio por resultado la precipitación del sólido. La capa de disolvente se decantó; el sólido obtenido de esta manera se lavó dos veces con pentano (15 ml) y se secó en vacío. El material crudo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1 % en fase móvil de agua:acetonitrilo (Método B de HPLC PREP). La evaporación de las fracciones del producto puro obtenidas de la HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (0,025 g, 20,04 % de rendimiento). CL-EM: m/z= 499,23 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,71 - 8,88 (m, 1H), 7,96 - 8,08 (m, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 6,48 - 6,68 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 1,93 - 2,06 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 61: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético**

El compuesto **61** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando el 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida con 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonil-(tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo en la etapa 1. CL-EM: m/z= 572,20 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,77 (d, J= 2,1Hz, 1H), 8,01 (d, J= 7,1Hz, 1H), 7,49 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 3,91 (s, a, 2H), 3,59 (s, a, 2H), 2,98 - 3,07 (m, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H).

**Ejemplo 62: Ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético**

El compuesto **62** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando el 3-bromoprop-1-ino con bromuro de alilo en la etapa 2. CL-EM: m/z = 573,86 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 12,66 (s, 1H), 7,93 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,50 (s, a, 1H), 7,32 (s, a, 2H), 7,09 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 2H), 5,66 - 5,78 (m, 1H), 5,04 - 5,19 (m, 2H), 3,22 (s, a, 4H), 2,60 (s, a, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 63: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida**

El compuesto **63** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **60** reemplazando el 2-hidroxibenzaldehído con 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído en la etapa 1, 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-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida en la etapa 5. CL-EM: m/z=532,92 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 6,78 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,64 - 2,78 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 64: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético**

5 El compuesto **64** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando el 3-bromoprop-1-ino con 1-bromo-2-butino en la etapa 2. CL-EM: m/z= 585,95( M+H), RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 7,98 - 8,11 (m, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 3,86 - 4,09 (m, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H).

**Ejemplo 65: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético**

10 El compuesto **65** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando el 3-bromoprop-1-ino con 1-bromopropano en la etapa 2. CL-EM: m/z= 575,90 (M+H), RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, J= 4,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 4,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, J= 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 66: Ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico**

20 El compuesto **66** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando el 2-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino)acetato de metilo con 3-[3-(5-cloro-2-hidroxifenil)propilamino]propanoato de metilo en la etapa 1. CL-EM: m/z= 585,88 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO), δ 12,26 - 12,67 (m, 1H), 7,93 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 67: Ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético**

30 El compuesto **67** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **54** reemplazando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida con N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 2. CL-EM: m/z= 555,93(M+H), RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 68: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato de etilo**

40 El compuesto **68** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** reemplazando el éster metílico de glicina con éster etílico de sarcosina en la etapa 2, y reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonyl(tiazol-4-il)carbamatato de terc-butilo con N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida en la etapa 4, y omitiendo la etapa 5. CL-EM: m/z= 575,85 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD), δ 8,05 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J= 4,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 10,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,32 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo de referencia 69: 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida**

50 El compuesto **69** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **49** reemplazando el 5-cloro-2,4-difluorofenilsulfonyl(tiazol-4-il)carbamatato de terc-butilo con tiazol-4-il((2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)carbamatato de ter-butilo en la etapa 4. CL-EM: m/z= 516,8 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d6), δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (a, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,37 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,9 - 7,13 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,90 (a, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 2H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto en el que el compuesto es:  
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o una sal  
 5 farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo,  
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal  
 farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo;  
 ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal  
 10 farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo; o  
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o  
 una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o tautómera del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-  
 15 il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera  
 o tautómera del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-  
 20 2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma estereoisómera o  
 tautómera del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-  
 (tiazol-2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)amino)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma  
 estereoisómera o tautómera del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-  
 25 2-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma  
 estereoisómera o tautómera del mismo.
6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo  
 30 farmacéuticamente aceptable.
7. La composición de la reivindicación 6, en el que la composición es adecuada para administración tópica, oral,  
 subcutánea o intravenosa.
8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica  
 35 como se define en las reivindicaciones 6 o 7 para su uso en un método de prevención o tratamiento del dolor en un  
 sujeto.
9. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8, en el que el compuesto es eficaz  
 40 para inhibir el canal de sodio regulado por voltaje NaV1.7.
10. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8 o 9, en el que el dolor es dolor  
 neuropático, dolor nociceptivo o dolor inflamatorio.
11. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el  
 45 que el compuesto es eficaz para aliviar el dolor en el sujeto, y en el que el compuesto 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.
12. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en el que el dolor el dolor es dolor  
 50 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  
 55 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;  
 60 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; dolor agudo; dolor  
 debido a neuomas, dolor o prurito asociado con canalopatías (por ej., neuralgia de las fibras pequeñas, IEM o  
 enfermedad de Raynaud) o prurito de diferente origen (por ej., prurito alérgico).

65

13. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor neuropático.

5 14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 6 o 7 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la prediabetes.

15. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 6 o 7 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes.

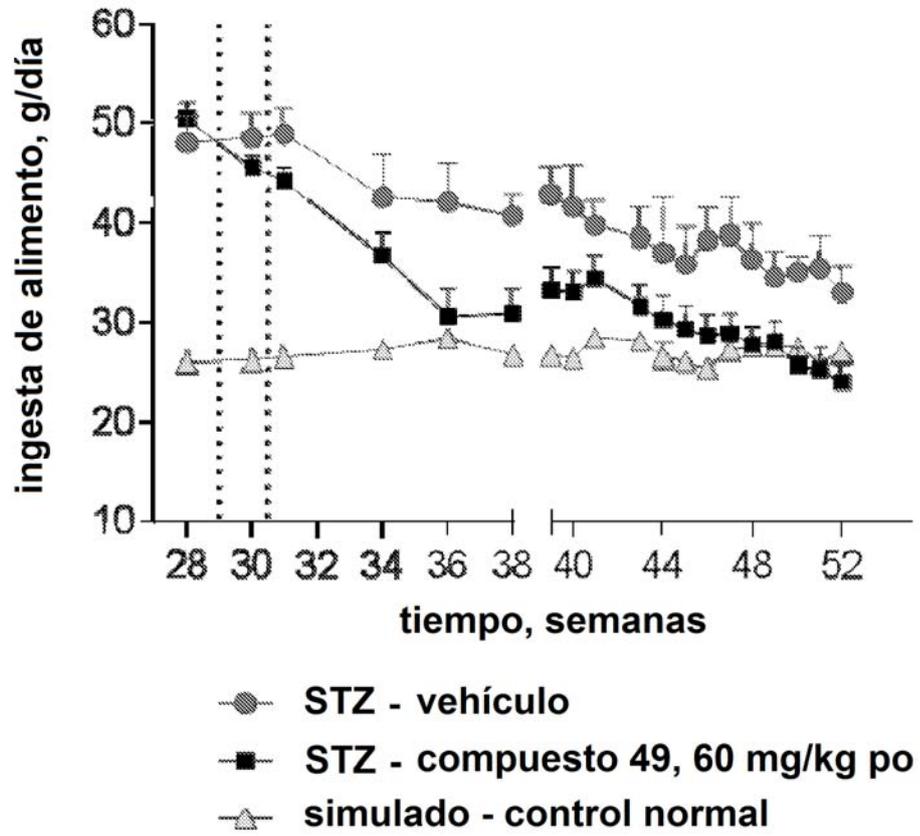


Figura 1

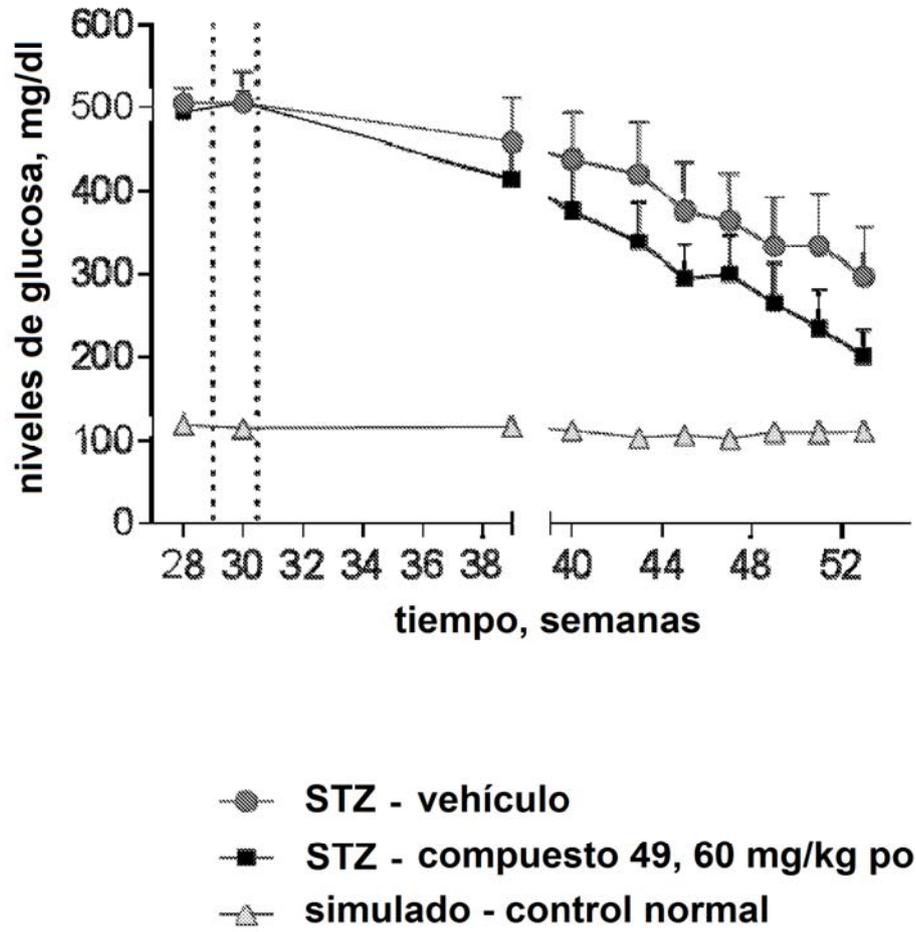


Figura 2

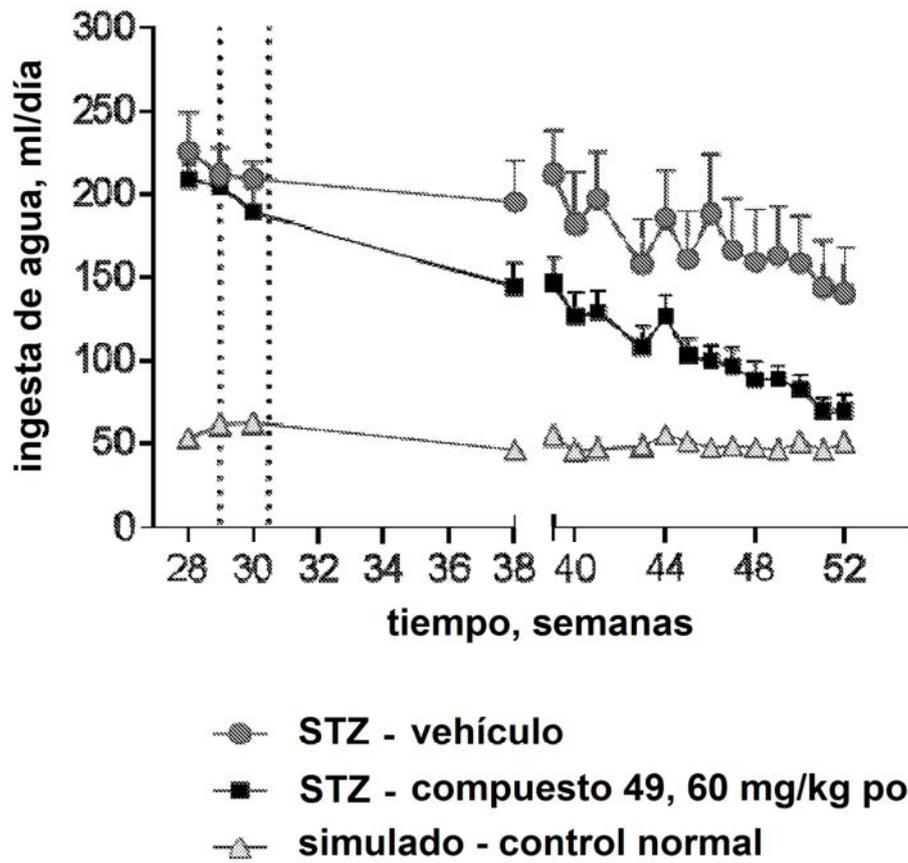


Figura 3