

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 533**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 307/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 205/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/65</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/69</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/89</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/IB2012/057035**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088315**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12813989 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2791108**

54 Título: **Derivados de sulfonamida**

30 Prioridad:

**15.12.2011 US 201161576005 P**

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

**09.12.2016**

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**RAWSON, DAVID JAMES;  
STORER, ROBERT IAN y  
SWAIN, NIGEL ALAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 593 533 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Derivados de sulfonamida

La invención se refiere a derivados de sulfonamida, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a intermedios usados en dichos procedimientos.

5 Los canales de sodio regulados por tensión se encuentran en todas las células excitables, incluyendo miocitos del músculo y las neuronas del sistema nervioso central y periférico. En las células neuronales, los canales de sodio son principalmente responsables de la generación de la rápida ascensión del potencial de acción. De esta manera, los canales de sodio son esenciales para la iniciación y propagación de las señales eléctricas en el sistema nervioso. La función apropiada y adecuada de los canales de sodio, es necesario, por lo tanto, para la función normal de la

10 neurona. En consecuencia, se cree que la función aberrante del canal de sodio subyace a una diversidad de trastornos médicos (véase, Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una recapitulación general de los trastornos hereditarios de canales iónicos) incluyendo la epilepsia (Yogeeswari et al., Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004)), la arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5755-6 (2002)), la miotonía (Cannon, SC Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)) y el dolor (Wood, JN et al., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

15 En este momento hay al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de canales de sodio regulados por tensión (VGSC). Los nombres para esta familia incluyen SCN<sub>x</sub>, SCN<sub>Ax</sub> y Na<sub>v,x,x</sub>. La familia de VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na<sub>v,1,x</sub> (todos menos SCN6A) y Na<sub>v,2,x</sub> (SCN6A). La subfamilia Nav1.x se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-sensibles o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-resistentes o TTX-r).

20 El VGSC Na<sub>v,1,7</sub> (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferentemente en las neuronas simpáticas y sensoriales periféricas. El gen de SCN9A se ha clonado a partir de varias especies, incluyendo ser humano, rata y conejo y muestra ~90 % de identidad de aminoácidos entre los genes humanos y de rata (Toledo-Aral et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un creciente conjunto de evidencias sugiere que Na<sub>v,1,7</sub> puede desempeñar un papel clave en diversos estados de dolor, incluyendo el dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen de SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción de los umbrales de dolor mecánico y térmico y una reducción o supresión de las respuestas de dolor inflamatorio (Nassar et al., Proc Natl Acad Sci USA, 101(34): 12706-11 (2004)). En seres humanos, se ha demostrado que la proteína Na<sub>v,1,7</sub> se acumula en neuromas, particularmente los neuromas dolorosos (Kretschmer et al., Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10 (2002)). Mutaciones de ganancia de

30 función de Na<sub>v,1,7</sub>, tanto familiares como esporádicas, se han ligado a eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor urente e inflamación de las extremidades (Yang et al., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004) y trastorno de dolor paroxístico extremo (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). El informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia familiar (Legroux-Crepel et al., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y la carbamazepina es eficaz en reducir el número y severidad de los ataques en PEPD (Fertleman et al., Neuron; 52 (5):767-74 (2006)) es congruente con esta observación. Otra evidencia adicional del papel de Nav1.7 en el dolor se encuentra en el fenotipo de mutaciones de pérdida de función del gen de SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444 (7121): 894-8 (2006)) fueron los primeros en informar sobre una asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (CIP), un trastorno autosómico recesivo poco frecuente caracterizado por una

35 completa indiferencia o falta de sensibilidad a los estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado varias mutaciones diferentes que dan como resultado una pérdida de la función del gen de SCN9A y el fenotipo CIP (Goldberg et al., Clin Genet; 71(4): 311-9 (2007), Ahmad et al., Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

40 Los inhibidores de Nav 1.7 son, por lo tanto, potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluye dolor posquirúrgico; y tipos mixtos de dolor que implican las vísceras, el tubo gastrointestinal, las estructuras del cráneo, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo dolor del cáncer, dolor de espalda y dolor orofacial.

45 Se conocen ciertos inhibidores de los canales de sodio regulados por tensión útiles en el tratamiento del dolor. Por lo tanto, el documento WO-A-2005/013914 divulga derivados de heteroarilaminosulfonilfenilo, el documento WO-A-2008/118758 arilsulfonamidas y el documento WO-A-2009/012242 N-tiazolilbencenosulfonamidas.

50

Existe, sin embargo, una necesidad creciente de proporcionar nuevos inhibidores de Na<sub>v,1,7</sub> que sean buenos candidatos a fármacos.

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

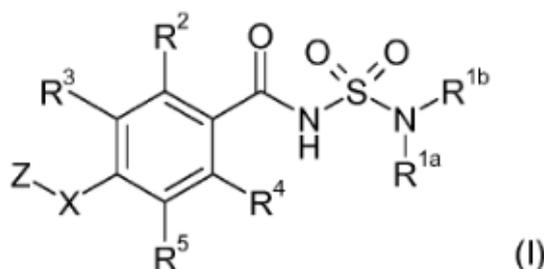
La selectividad por el canal Nav1.7 sobre Nav1.5 puede conducir potencialmente a una o más mejoras en el perfil de

efectos secundarios. Sin el deseo de quedar limitados por teoría alguna, se cree que dicha selectividad reduce los efectos secundarios cardiovasculares que pueden estar asociados con la afinidad por el canal Nav1.5. Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, más preferentemente 30 veces, lo más preferentemente 100 veces, por el canal Nav1.7 en comparación con su selectividad por el canal Nav1.5, manteniendo al mismo tiempo una buena potencia para el canal Nav1.7.

Además, los compuestos preferentes deben tener una o más de las siguientes propiedades: se absorben bien en el tubo gastrointestinal; son metabólicamente estables; tienen un buen perfil metabólico, en particular, con respecto a la toxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseen propiedades farmacocinéticas favorables reteniendo todavía su perfil de actividad como inhibidores de los canales Nav1.7. No deben ser tóxicos y deben demostrar pocos efectos secundarios. Los candidatos ideales a fármacos deben existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

Ahora los inventores han encontrado nuevos inhibidores de Nav1.7 de sulfonamida.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

X es  $-\text{OCH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

Z es un grupo seleccionado de naftilo, fenilo y  $\text{Het}^1$ , estando dicho grupo opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de  $\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$ ;

$\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido por cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) y/o, si la valencia lo permite, por de una a ocho F; cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido, si valencia lo permite, por de una a ocho F;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres  $\text{R}^9$ , y/o, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; cicloalquiloxi ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido independientemente, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F y/o por de uno a tres  $\text{R}^{10}$  y, además, opcionalmente condensado con un anillo fenilo; fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F y  $\text{R}^{10}$ ; fenoxi, opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F y  $\text{R}^{10}$ ;  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{-oxi}$ ; y  $\text{Het}^3$ ;

$\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1b}$  son independientemente H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F o, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un monoheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son independientemente H, F u  $-\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^5$  es H, CN, F, Cl,  $\text{Het}^3$  o  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^6$  es un grupo seleccionado de alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F;

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son independientemente H; alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres  $\text{R}^{11}$ ; cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F y/o por de uno a tres  $\text{R}^{10}$  y, además, opcionalmente condensado con un anillo fenilo;  $\text{Het}^2$  "unido a C"; o  $\text{Het}^3$  unido a C;

$\text{R}^9$  es alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F;  $\text{Het}^2$ ; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{10}$  es Cl, CN o  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{11}$  es F; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F;  $\text{Het}^2$  "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres  $\text{R}^6$ ;

Het<sup>1</sup> es un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno;

5 Het<sup>2</sup> es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o dos miembros del anillo seleccionados de -NR<sup>12</sup>- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilenos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

Het<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN y R<sup>6</sup>; y

10 R<sup>12</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) están opcionalmente sustituidos, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; o, cuando Het<sub>2</sub> está "unido a N", está ausente.

Se describen a continuación varias formas de realización (E) de este primer aspecto de la invención, en las que, por conveniencia, E1 es idéntica al mismo.

15 E1 Un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E2 Un compuesto de acuerdo con E1, en la que X es -OCH<sub>2</sub>-.

E3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1, en el que X es -CH<sub>2</sub>O-.

E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

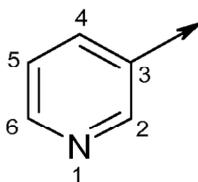
20 E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E4, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno o dos sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

E6 Un compuesto de acuerdo con E1, en el que Z es un heteroarilo de 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

25 E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 o E6, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1, E6 o E7, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente por uno o dos sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

30 E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 o E6 a E8, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente por uno o dos sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y en el que dicho piridilo está orientado como a continuación:



E10 Un compuesto de acuerdo con E9, en el que dicho piridilo está 6-sustituido o, cuando está disustituido, 5- y 6-sustituido.

35 E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10, en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a seis F; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a seis F.

40 E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11, en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a seis F; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido por uno o dos F.

E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12, en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

45 E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13, en el que R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); o, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un monoheterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un



[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; N-(azetidín-1-ilsulfonil)-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida; N-(azetidín-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida; 4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; N-(azetidín-1-ilsulfonil)-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida; 4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; 5-cloro-4-[[3,4-diclorofenoxi)metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; 4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; 4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida; 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; N-(azetidín-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida; 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los grupos alquilo, alquileo y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2,2-propileno.

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

Halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.

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

30 Ejemplos específicos de heteroarilo de 5 o 6 miembros usado en las definiciones de la fórmula (I) incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Salvo que se definiera anteriormente de forma expresa, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente puede estar situado en un carbono del anillo (en todos los casos) o un nitrógeno del anillo con la valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).

35 Ejemplos específicos de heteroarilo de 9 o 10 miembros usados en las definiciones de la fórmula (I) incluyen indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[4,3-d]piridilo, pirazolo[4,3-c]piridilo, pirazolo[3,4-c]piridilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pirido[3,4-b]pirazinilo. Salvo que se definiera anteriormente de forma expresa, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente puede estar situado en un carbono del anillo (en todos los casos) o un nitrógeno del anillo con la valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).

45 Ejemplos específicos de Het<sup>2</sup> incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

A continuación en el presente documento, todas las referencias a compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o complejos de múltiples componentes de los mismos, o solvatos farmacéuticamente aceptables o complejos de múltiples componentes de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), como se analiza con más detalle a continuación.

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

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

tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

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

- 5 Se pueden formar también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

Los expertos en la técnica apreciarán que las sales mencionadas anteriormente incluyen aquellas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

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

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseada;

(ii) retirando un grupo protector inestable en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseada; o

- 15 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante la reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna adecuada de intercambio iónico.

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

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona y d<sub>6</sub>-DMSO.

- 30 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos - véase, Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), incorporado en el presente documento por referencia. Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en los canales de la red cristalina en la que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

- 35 Cuando el disolvente o el agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En dichos casos, la ausencia de estequiometría será la norma.

- 40 Los compuestos de la invención pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varían desde completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no dan patrones distintivos de difracción de rayos X y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón distintivo de difracción de rayos X con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

- 50 También se incluyen dentro del ámbito de la invención los complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que están presentes el fármaco y al menos otro componente en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión del fármaco huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-

cristales se pueden preparar por cristalización en fusión, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes juntos - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004), incorporado en el presente documento por referencia. Para una recapitulación general de dichos complejos de múltiples componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto 1975).

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

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de profármacos. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en un compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

25 Ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de dihidrogenofosfato o de dialquifosfato (por ejemplo, di-terc-butilfosfato). Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

30 También se incluyen dentro del ámbito de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado de fenol del mismo ( $-\text{Ph}$   $\rightarrow$   $-\text{PhOH}$ ). Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y mezclas de uno o más de los mismos. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

35 De forma alternativa, se puede hacer reaccionar el racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o un ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereómera resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros se pueden convertir al/a los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos para el experto.

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

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

50 El ámbito de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo racematos y mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar también por las técnicas convencionales descritas en el presente documento justo anteriormente.

55 El ámbito de invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

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

azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

5 Determinados compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y los medios disponibles de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de las necesidades de dosificación y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

10 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), en general, se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

15 También se divulgan compuestos intermedios como se define a continuación en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se define anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de los mismos.

20 En la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, un experto en la técnica puede seleccionar de forma rutinaria la forma del intermedio que proporciona la mejor combinación de características para este propósito. Dichas características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que se puede purificar el producto en el aislamiento.

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar por los procedimientos descritos por referencia a los esquemas que siguen, o por los procedimientos específicos descritos en los ejemplos, o por procedimientos similares a cualquiera de los mismos.

30 Los expertos en la técnica apreciarán que las condiciones experimentales expuestas en los esquemas que siguen son ilustrativas de las condiciones adecuadas para lograr las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará, además, que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente del que se describe en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

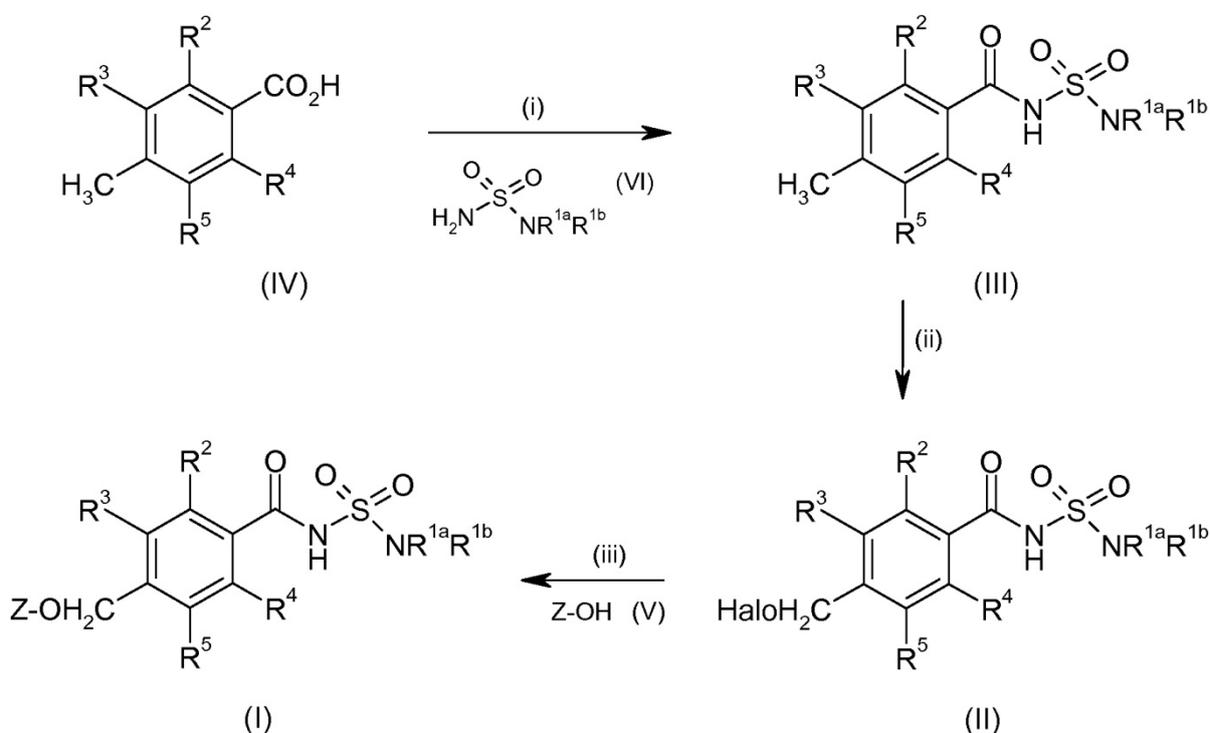
35 Además, los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario o deseable, en cualquier fase en la síntesis de compuestos de la invención, proteger uno o más grupos sensibles, para prevenir reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Geenes's Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W Greene y Peter GM Wuts, tercera edición (John Wiley and Sons, 1999), en particular los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), que también describe procedimientos para la retirada de dichos grupos.

40 En los siguientes procedimientos generales,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y Z son como se definen previamente para un derivado de la fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. Pg es un grupo protector adecuado de ácido carboxílico tal como terc-butilo, metilo, etilo o toliilo. W es  $-\text{CO}_2\text{Pg}$  o CN. Lg es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, Br) o un éster de sulfonato (por ejemplo, mesilato, triflato o tosilato). M es un grupo de metal o boro opcionalmente sustituido/ligado adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, tal como trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

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

De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $-\text{OCH}_2-$  se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 1.

## Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) (en la que halo es Br o I) de acuerdo con la etapa (iii) por desplazamiento nucleófilo del halógeno por un alcohol de fórmula (V). Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, carbonato de potasio o sodio, hidróxido de sodio o potasio en una diversidad de disolventes tales como NMP, dioxano, DMSO, acetona o DMF desde temperatura ambiente hasta 150 °C. Las condiciones preferentes son carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

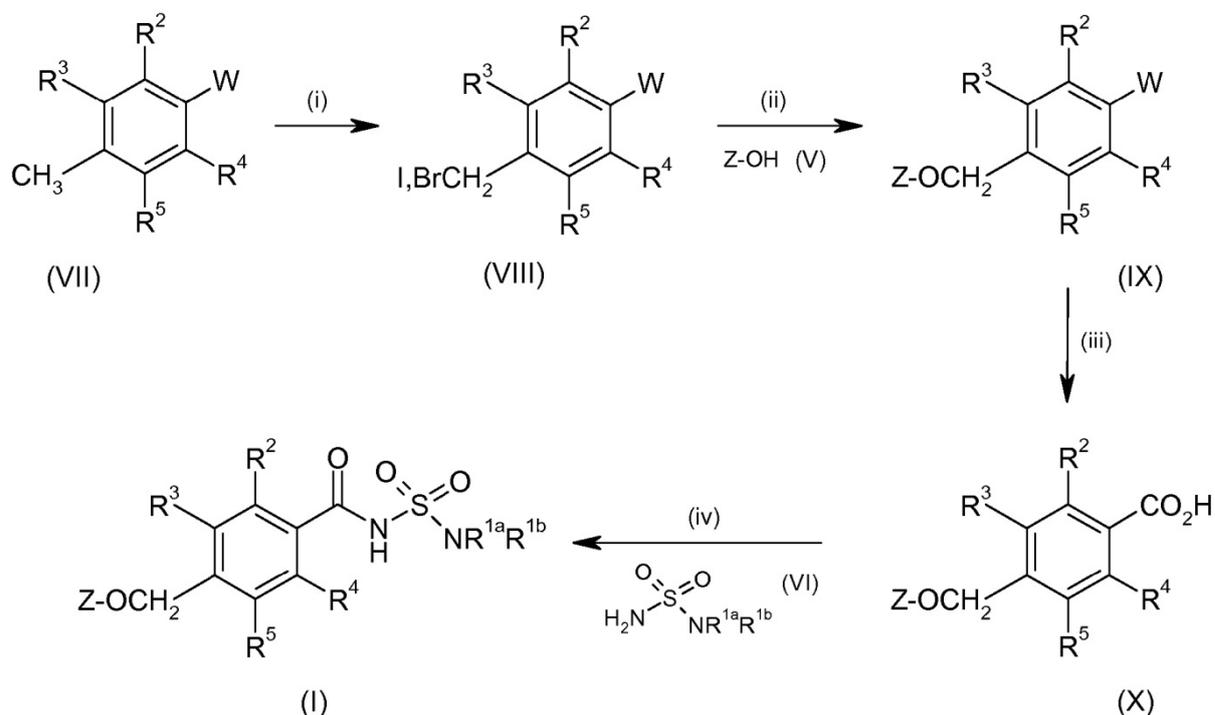
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por halogenación del grupo metilo en los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa (ii) usando reactivos de halogenación. Convenientemente, la halogenación se logra usando un reactivo tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida (en presencia de iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoílo o azobisisobutironitrilo), bromo, yodo, bromato de sodio en una diversidad de disolventes tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, ácido acético y agua. Las condiciones preferentes son N-bromosuccinimida con azobisisobutironitrilo en 1,2-dicloroetano a reflujo bajo iluminación de una bombilla de 100 vatios.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de reacción (i) por la activación del grupo ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, carbonil diimidazol (CDI), un agente de acoplamiento de péptidos a base de uronio, anhídrido propilfosfónico o un reactivo de carbodiimida, seguido por desplazamiento con una sulfamida de fórmula (VI) en presencia de una base nucleófila, tal como 4-dimetilaminopiridina. Las condiciones preferentes comprenden N, N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano con N,N-dimetilsulfamida.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es -OCH<sub>2</sub>- se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 2.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (X) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano con N,N-dimetilsulfamida.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX, W = -CO<sub>2</sub>Pg) de acuerdo con la etapa (iii) por hidrólisis del grupo funcional éster en condiciones ácidas o básicas. Las condiciones ácidas adecuadas incluyen ácido trifluoroacético o gas HCl en un disolvente tal como dioxano o diclorometano. Las condiciones básicas adecuadas incluyen hidróxidos de litio, sodio o potasio en disolventes tales como THF, metanol o 1,4-dioxano. Las condiciones preferentes son hidróxido de potasio en etanol/agua a reflujo o hidróxido de sodio en metanol/agua/THF a de temperatura ambiente a reflujo.

Esquema 2

De forma alternativa, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX, W = CN) de acuerdo con la etapa (iii) por hidrólisis del grupo funcional nitrilo en condiciones ácidas o básicas. Las condiciones adecuadas se describen justo anteriormente. Las condiciones preferentes son hidróxido de potasio en etanol/agua a reflujo.

5

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (ii) por desplazamiento nucleófilo del grupo halógeno por un alcohol de fórmula (V) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (iii) del esquema 1. Las condiciones preferentes son carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por halogenación del grupo metilo en los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con la etapa (i) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (ii) del esquema 1. Las condiciones preferentes son N-bromosuccinimida con azobisisobutironitrilo en 1,2-dicloroetano a reflujo bajo iluminación de una bombilla de 100 vatios.

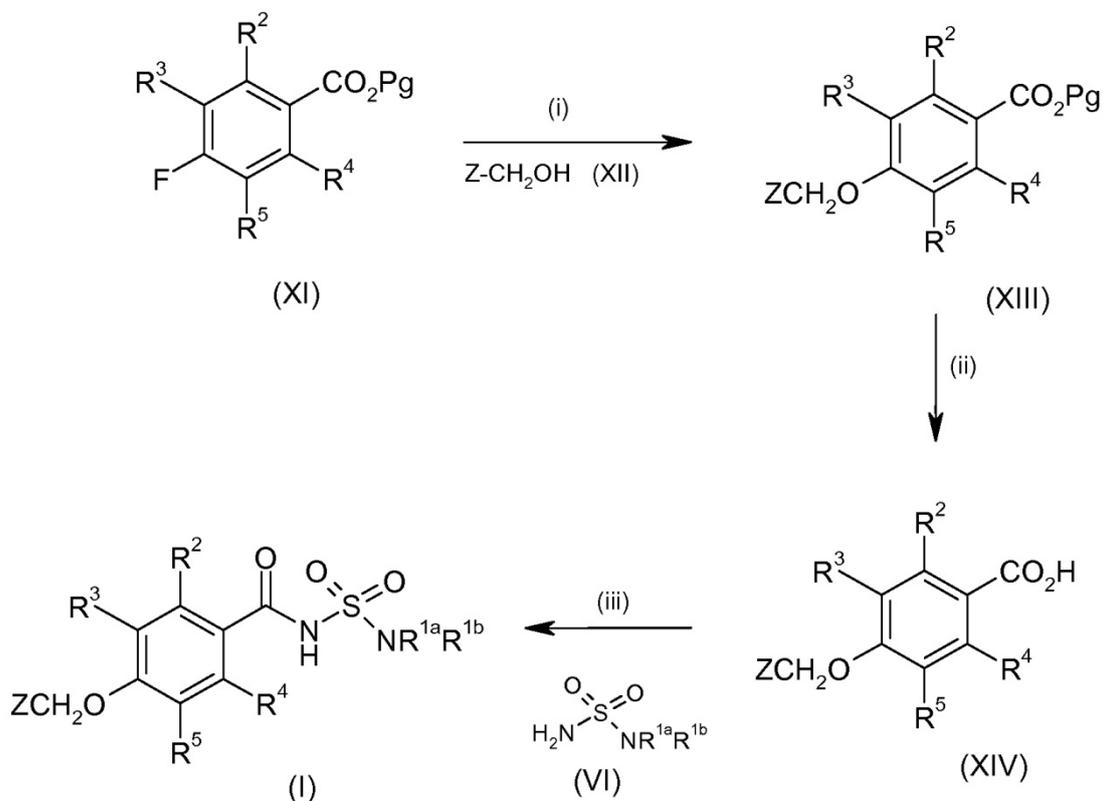
15 Los compuestos de fórmula (I) ( $X = CH_2O$ ) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) por el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 1. Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

20 Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar por hidrólisis del grupo funcional éster en los compuestos de fórmula (XIII) por procedimientos ácidos o básicos de acuerdo con la etapa (ii). Las condiciones preferentes son hidróxido de litio en THF/agua a 60 °C.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $-CH_2O-$  se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 3.

## Esquema 3



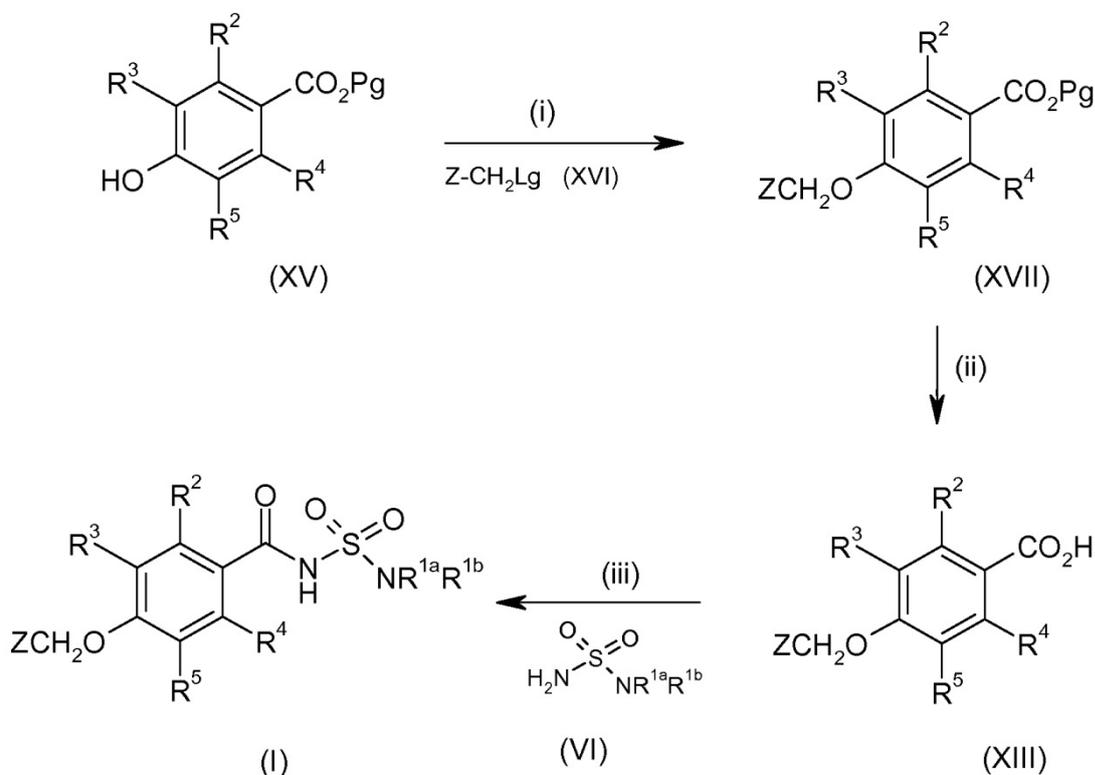
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la etapa de proceso (iii) por activación del grupo ácido de los compuestos de fórmula (XIV), seguido de desplazamiento con una sulfamida de fórmula (VI) como se describe en la etapa (i) del esquema 1.

- 5 Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar de acuerdo con la etapa (ii) por hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico de fórmula (XIII), como se describe en la etapa (iii) del esquema 2.

10 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) por una reacción de sustitución aromática nucleófila (S<sub>N</sub>Ar) usando un alcohol de fórmula (XII) y una base, de acuerdo con la etapa (i). Las condiciones adecuadas incluyen, carbonato de potasio en DMF o DMSO, hidruro de sodio en DMF o NMP, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en 1,4-dioxano y agua o DMSO o terc-butóxido de potasio en THF, entre temperatura ambiente y 150 °C. Las condiciones preferentes comprenden 1 equivalente de terc-butóxido de potasio en THF/DMSO a 80 °C durante 16 horas.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es -CH<sub>2</sub>O- se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 4.

## Esquema 4



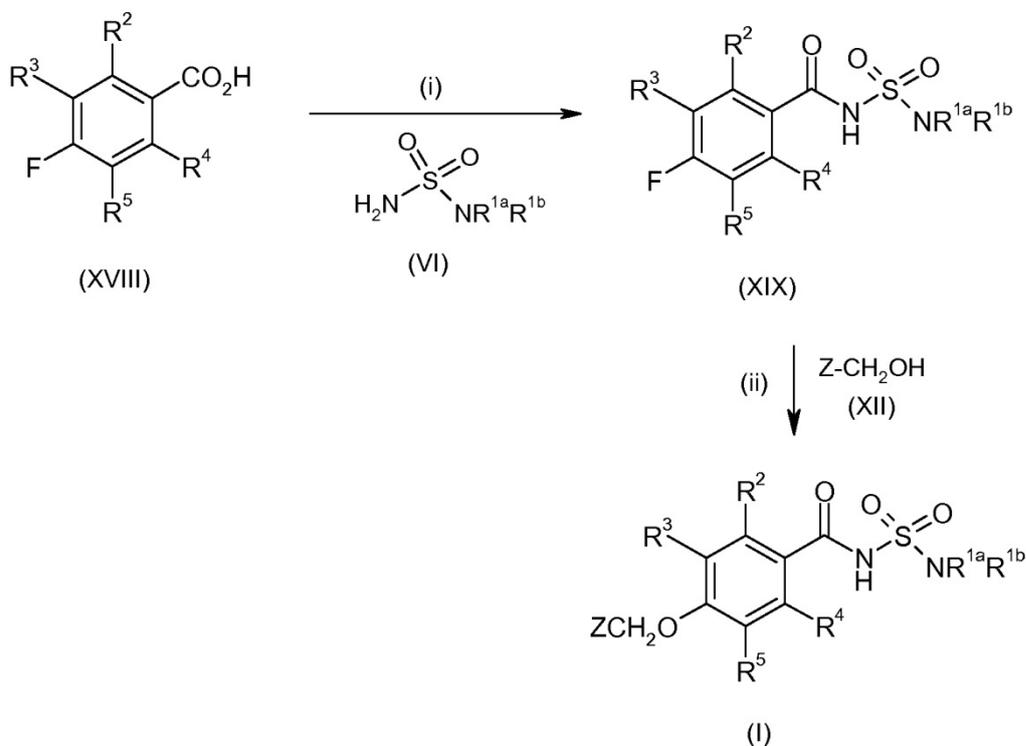
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (XIII) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 1. Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

- 5 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar por hidrólisis del grupo funcional éster en los compuestos de fórmula (XVII) en las condiciones descritas en la etapa (ii) del esquema 3. Las condiciones preferentes son hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua a 60 °C.

- 10 Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa (i) por una reacción de desplazamiento nucleófilo ( $\text{S}_\text{N}2$ ) con compuestos de fórmula (XVI) en presencia de una base. Las condiciones adecuadas incluyen, carbonato de potasio en DMF o DMSO, hidruro de sodio en DMF o NMP, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en 1,4-dioxano y agua o DMSO o terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano, entre temperatura ambiente y 150 °C. Las condiciones preferentes comprenden hidruro de sodio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 48 horas.

- 15 De acuerdo con un quinto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $\text{-CH}_2\text{O-}$  se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 5.

## Esquema 5

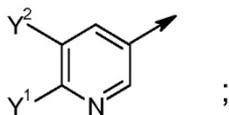


5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con la etapa (ii) por una reacción de sustitución aromática nucleófila (S<sub>N</sub>Ar) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 3. Las condiciones preferentes comprenden preformar el alcóxido en THF con hidruro de sodio a 55 °C seguido de agitación con fluoruros de arilo de fórmula (XIX) en DMSO a temperaturas desde ambiente a elevadas de 120 °C.

Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden hacer a partir de compuestos de fórmula (XVIII) de acuerdo con la etapa (i) del procedimiento en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

10 De acuerdo con un sexto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que:

Z es

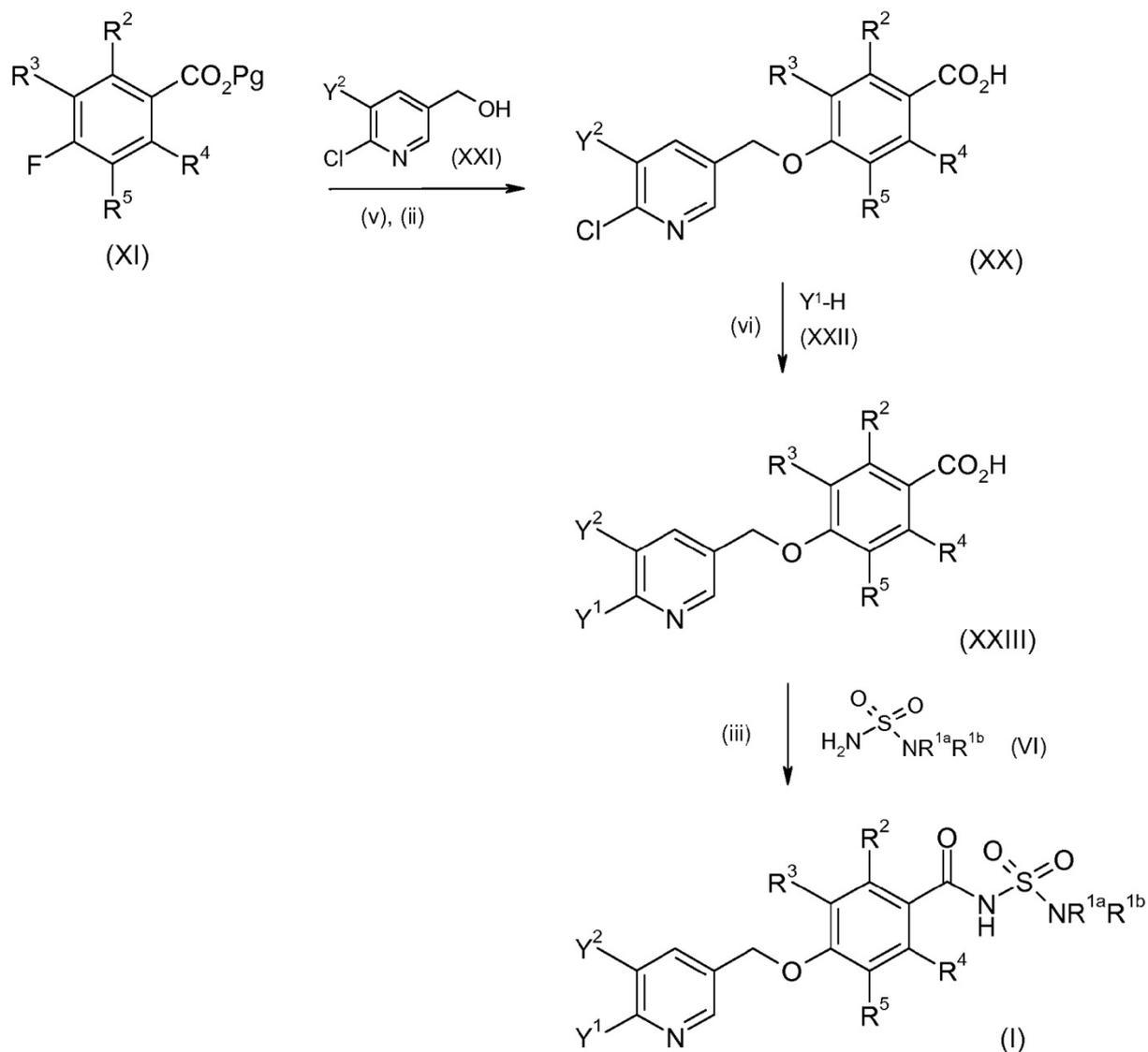


15 Y<sup>1</sup> se selecciona de alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres R<sup>9</sup> y/o, si la valencia lo permite, por de una a ocho F; cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido independientemente, si la valencia lo permite, por de una a ocho F y/o por de uno a tres R<sup>10</sup> y, además, opcionalmente condensado con un anillo fenilo; fenoxi, opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres R<sup>10</sup>; y Het<sup>2</sup>-oxi; y X es -CH<sub>2</sub>O-; se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el esquema 6.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de las fórmulas (XXIII) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones descritas anteriormente en el etapa (i) del esquema 1. Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XX) de acuerdo con la etapa (vi) por una reacción de sustitución aromática nucleófila (S<sub>N</sub>Ar) con alcoholes de fórmula (XXII). Las condiciones típicas comprenden hidruro de sodio en THF a temperaturas elevadas, preferentemente 90 °C.

Esquema 6



5 Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa (v) del procedimiento por una reacción de sustitución aromática nucleófila ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) en las condiciones descritas anteriormente en la etapa (i) del esquema 3, seguido de hidrólisis de la funcionalidad éster por procedimientos ácidos o básicos como se describe anteriormente, de acuerdo con la etapa (ii) del procedimiento. Las condiciones preferentes comprenden carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente, seguido de ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII) (XI), (XII), (XV), (XVI), (XVIII), (XXI) y (XXII) están disponibles comercialmente, son conocidos a partir de la literatura, se preparan fácilmente por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica o se pueden preparar de acuerdo con las preparaciones descritas en el presente documento.

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

15 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varían desde completamente amorfo a completamente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

- Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.
- En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19.º edición (Mack Publishing Company, 1995).
- Los modos adecuados de administración incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal y ocular/aural.
- Las formulaciones adecuadas para los modos de administración mencionados anteriormente se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entre en el tubo gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual, por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), masticables, multi-y nano-particulados, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.
- Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Se pueden usar dichas formulaciones como agentes de carga en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.
- Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de rápida disolución y disgregación, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).
- Para las formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma farmacéutica, más típicamente desde un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen, en general, un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá de un 1 % en peso hasta un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso hasta un 20 % en peso de la forma farmacéutica.
- En general, se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.
- Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de un 0,2 % en peso hasta un 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender de un 0,2 % en peso hasta un 1 % en peso del comprimido.
- Los comprimidos también contienen, en general, lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes, en general, comprenden de un 0,25 % en peso hasta un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso hasta un 3 % en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso hasta un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o partes de mezclas de comprimidos, de forma alternativa, se pueden granular en húmedo, en seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido, o extraerse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada. La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las formulaciones adecuadas de liberación modificada para los propósitos de la invención se describen en la patente de EE. UU N.º 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías adecuadas de liberación, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, en "Pharmaceutical Technology On-line", 25 (2), 1-14, por Verma et al. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

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

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

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar por el uso de técnicas apropiadas de formulación, tal como la incorporación de agentes de potenciación de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares y microesferas de poliácido(dl-láctico-coalicólico) (PGLA) recubiertas de fármaco.

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

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

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

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del activo, uno o más propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir por cualquier procedimiento apropiado de trituración, tal como molienda con chorro en espiral, molienda con chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a

alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), envases alveolados y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base adecuada en polvo tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a las formulaciones de la invención destinadas para administración inhalada/intranasal.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 200 mg, que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas durante todo el día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero, tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar por iontoforesis.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles, en general, para la mayoría de formas farmacéuticas y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, se puede usar ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Lo más comúnmente usados para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, de los que se pueden encontrar ejemplos en las solicitudes de patente internacional N.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo, de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede estar, a discreción del médico, fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

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

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

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del dolor.

También se divulga el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7.

5 Se divulga, además, un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para la que está indicado un inhibidor de Nav1.7, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

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

20 El dolor, en general, se puede clasificar como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es de corta duración (normalmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas como resultado de cirugía, trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo, en general, no da como resultado ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, que típicamente persiste durante más de tres meses y que conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia posherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor del cáncer, dolor artrítico y dolor crónico posquirúrgico.

30 Cuando se produce una lesión sustancial en el tejido corporal, a través de enfermedad o traumatismo, las características de activación de los nociceptores se alteran y hay sensibilización en la periferia, de forma local alrededor de la lesión y de forma central en la que terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación elevada de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de comportamientos protectores que pueden permitir mejor que tengan lugar los procedimientos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad vuelve a la normalidad una vez que se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el procedimiento de curación y se debe, a menudo, a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión a menudo conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una mala adaptación y una actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

40 El dolor clínico está presente cuando el malestar y la sensibilidad anormal destacan entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentarse con diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden requerir, por lo tanto, diferentes estrategias de tratamiento. El dolor también se puede dividir, por lo tanto, en varios subtipos diferentes de acuerdo con fisiopatología distinta, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático. El dolor nociceptivo se induce por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar lesión. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal a nivel de su terminación. Este se transmite a continuación a los tractos espinales hasta el cerebro en el que se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten un dolor sordo o punzante. El dolor nociceptivo de moderado a agudo severo es una característica prominente del dolor por traumatismo del sistema nervioso central, esquinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor posoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con el tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, síndrome de posquimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome de posradiación). El dolor del cáncer también se puede producir en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento hormonal o radioterapia. El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones de las facetas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede resolver de

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

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso puede estar provocado por traumatismo y enfermedad y, por lo tanto, la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central posterior a apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene función protectora. A menudo se presenta mucho después de que la causa original se haya disipado, comúnmente dura años, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o evocado anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a la lesión tisular o la presencia de sustancias foráneas, lo que da como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que tanto factores genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que aumente hasta 40 millones de años según aumente la edad de la población, haciendo que sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de discapacidad en la vida posterior. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que provoca artritis en la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica severa que ataca la columna vertebral, las articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados que provocan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (FBD) y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia gama de estados de enfermedad que están actualmente sólo moderadamente controlados incluyendo, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, que producen todos regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe tenerse en cuenta que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, por lo tanto, se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor del cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

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

Un inhibidor de Nav1.7 se puede combinar de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Dichas combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo el cumplimiento por parte del paciente,

facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen el compuesto de la invención se puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

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

- un modulador alternativo del canal Nav1.7, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto divulgado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador alternativo del canal de sodio, tal como un modulador de Nav1.3 (por ejemplo, como se divulga en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (por ejemplo, como se divulga en el documento WO 10 2008/135826, más en particular N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o una o más rutas corriente abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibidora 15 de la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), en particular los descritos en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperiden-1-carboxamida);
- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, 20 fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- un sedante de barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, 25 metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H<sub>1</sub> que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tales como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, 30 metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrofrano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H) 35 quinolinona};
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2 il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicicina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-bis (trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13- 45 diona (TAK-637), 5-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, 50

etoricoxib o lumiracoxib;

- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotano;
- un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo capsazepina) del receptor vainilloide;
- un beta-adrenérgico tales como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticoesteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como el ondansetrón
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniimetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidiniil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidiniil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- antagonista del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito desmetilsertralina de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilfluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito desmetilcitalopram de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cerclamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito hidroxibupropión de bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito O-desmetilvenlafaxina de venlafaxina, clomipramina, metabolito desmetilclomipramina de clomipramina, duloxetina, milnaciprano e imipramina;
- un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como de S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1 R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-

cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida o disulfuro de guanidinoetilo;

- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- 5 • un antagonista de la prostaglandina E<sub>2</sub> subtipo 4 (EP4), tal como N-[[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino] carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- un inhibidor de la prostaglandina E sintasa microsómica tipo 1 (mPGES-1);
- 10 • un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub>; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870;
- un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, tal como zileutón, 6-[[[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]]fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504).

15 También se incluyen dentro del ámbito la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la tasa de metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de ese modo a una exposición aumentada en los pacientes. El aumento de la exposición de dicha manera se conoce como refuerzo. Esto tiene la ventaja de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que una dosis no reforzada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye los procedimientos oxidativos llevados a cabo por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 y la conjugación por glucuronosil transferasa UDP y enzimas de sulfatación. Por lo tanto, entre los agentes que se pueden usar para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de manera beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP 25 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[[4-metoxipiridin-3-il]amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

30 Está dentro del ámbito de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones. Por lo tanto, los kits de la invención comprenden una o más composiciones farmacéuticas independientes, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y un medio para mantener separadas dichas composiciones, tal como un recipiente, un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase alveolado conocido, usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar 35 diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales o parenterales, para administrar las composiciones independientes a intervalos diferentes de dosificación, o para valorar las composiciones independientes una frente a la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede estar provisto de un denominado recordatorio.

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

Debe apreciarse que todas las referencias en el presente documento al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

45 En los ejemplos no limitantes y preparaciones que se exponen más adelante en la descripción y en los esquemas mencionados anteriormente, los siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden referirse a:

AcOH es ácido acético,

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de cesio;

Cu(acac)<sub>2</sub> es acetilacetonato de cobre (II);

50 Cul es yoduro de cobre (I);

Cu(OAc)<sub>2</sub> es acetato de cobre (II);

DAD es detector de red de diodos;

- DCM es diclorometano; cloruro de metileno;
- DIPEA es N-etildiisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;
- DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
- DMF es N,N-dimetilformamida;
- 5 DMSO es dimetilsulfóxido;
- EDCI es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EDTA es ácido etilendiaminotetraacético;
- ELSD es detección de dispersión de luz por evaporación;
- Et<sub>2</sub>O es éter dietílico;
- 10 EtOAc es acetato de etilo;
- EtOH es etanol;
- HCl es ácido clorhídrico;
- IPA es isopropanol;
- Ir<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>DQO<sub>2</sub> es bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio (I);
- 15 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de potasio;
- KHSO<sub>4</sub> es hidrogenosulfato de potasio;
- KOAc es acetato de potasio;
- KOH es hidróxido de potasio;
- K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> es fosfato de potasio tribásico;
- 20 CLEM es cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (R<sub>t</sub> = tiempo de retención)
- LiOH es hidróxido de litio;
- MeOH es metanol;
- MgSO<sub>4</sub> es sulfato de magnesio;
- NaH es hidruro de sodio;
- 25 NaHCO<sub>3</sub> es hidrogenocarbonato de sodio;
- Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de sodio;
- NaHSO<sub>3</sub> es bisulfato de sodio;
- NaHSO<sub>4</sub> es hidrogenosulfato de sodio;
- NaOH es hidróxido de sodio;
- 30 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es sulfato de sodio;
- NBS es N-bromosuccinimida;
- NH<sub>4</sub>Cl es cloruro de amonio;
- NMP es N-metil-2-pirrolidona;
- Pd/C es paladio sobre carbono;
- 35 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0);
- Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano;
- THF es tetrahidrofurano;

THP es tetrahidropirano;

TLC es cromatografía en capa fina; y

WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $H^1$  fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; a, amplio. Se han usado las siguientes abreviaturas para los disolventes comunes:  $CDCl_3$ , deuteriocloroformo;  $d_6$ -DMSO, deuterodimetilsulfóxido; y  $CD_3OD$ , deuterometanol.

10 Los espectros de masas, EM (m/z), se registraron usando ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando son relevantes, los datos m/z proporcionados pueden incluir isótopos  $^{35}Cl$ ,  $^{37}Cl$ ,  $^{79}Br$ ,  $^{81}Br$  y combinaciones de los mismos.

#### Cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa automatizada (Auto-HPLC)

15 Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) preparativa automatizada. Las condiciones de HPLC en fase inversa eran en sistemas FractionLynx o en un sistema Trilution.

20 En el caso del sistema FractionLynx, las muestras se sometieron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados de un preanálisis, la purificación se realizó en condiciones ácidas ("AHPLC") o básicas ("B-HPLC") a temperatura ambiente. A-HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5  $\mu$ m). B-HPLC se realizó en una Xterra Prep MS C18 (19 x 100 mm, 5  $\mu$ m), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1 % de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1 % de modificador (v/v). Para ejecuciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para la ejecución básica, el modificador fue dietilamina. Una bomba de CL binaria Waters 2525 suministraba una fase móvil con una composición de un 5 % de B durante 1 min y después se ejecutó de un 5 % a un 98 % de B durante 6 min seguido de 2 min de mantenimiento a un 98 % de B. La detección se consiguió usando un detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters 2487 fijado en 225 nm seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó en 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El EM Waters ZQ se sintonizó con los siguientes parámetros:

Tensión de cono ES+: 30 v Capilar: 3,20 kv

Tensión de cono ES-: -30 v Capilar: -3,00 kv

30 Gas de desolvatación: 600 l/h

Temp. de la fuente: 120 °C.

Intervalo de exploración 150-900 Da

La recogida de fracciones se desencadenó por EM y ELSD.

35 El análisis de control de calidad (QC) se realizó usando un procedimiento de CLEM. Las ejecuciones ácidas se llevaron a cabo en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m), las ejecuciones básicas se llevaron a cabo en una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,8 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1 % de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1 % de modificador (v/v). Para ejecuciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para la ejecución básica, el modificador fue amoniaco. Una bomba binaria de CL Waters 1525 ejecutó un gradiente de elución de un 5 % a un 95 % de B durante 3 min seguido de un 1 min de mantenimiento a un 95 % de B. La detección se consiguió usando un detector de UV Waters 2488 MUX fijado en 225 nm seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó en 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El EM Waters ZQ se sintonizó con los siguientes parámetros:

Tensión de cono ES+: 25 v Capilar: 3,30 kv

45 Tensión de cono ES-: -30 v Capilar: -2,50 kv

Gas de desolvatación: 800 l/h

Temp. de la fuente: 150 °C.

Intervalo de exploración 160-900 Da

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

## ES 2 593 533 T3

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Columna: Phenomenex C18 Luna 21,5 mm x 15 cm con 5 µm de tamaño partícula

Gradiente: 95-5 % de A durante 15 min, 15 min de mantenimiento, caudal de 15 ml/min

5 UV: 200 nm-400 nm

Temperatura: temperatura ambiente

### Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

10 A menos que se lleve a cabo por Auto-HPLC (en las condiciones de A-HPLC o B-HPLC) como se describe justo anteriormente, o como se establece específicamente en los ejemplos y preparaciones que siguen, las condiciones de CLEM se ejecutaron de acuerdo con una de las condiciones dadas a continuación (en las que se dan proporciones de disolventes, siendo las proporciones en volumen):

#### CLEM ácida de 2 minutos

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 % en metanol al 70 % isopropanol al 30 %

15 Columna: C18 phase Phenomenex 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula

Gradiente: 98-10 % de A durante 1,5 min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de re-equilibrado, caudal de 2 ml/min UV: DAD 210 nm-450 nm

Temperatura: 75 °C

o

20 Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Columna: C18 phase Phenomenex 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula

Gradiente: 70-2 % de A durante 1,5 min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de re-equilibrado, caudal de 1,8 ml/min

UV: DAD 210 nm-450 nm

25 Temperatura: 75 °C

#### CLEM ácida de 4,5 minutos

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,05% en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

30 Gradiente: 80-50 % de A durante 0,5 min, 50-2 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 0,2 min de re-equilibrado, caudal de 2,0 ml/min

UV: DAD 220 nm-254 nm

Temperatura: 40 °C

#### CLEM ácida de 8 minutos

35 Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,05% en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

Gradiente: 80-50 % de A durante 0,5 min, 50-2 % de A durante 3 min, 4,5 min de mantenimiento, 0,2 min de re-equilibrado, caudal de 2,0 ml/min

UV: DAD 220 nm-254 nm

Temperatura: 40 °C

CLEM ácida de 6 minutos

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

5 Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Columna: C18 phase Waters Sunfire 50 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de re-equilibrado, caudal de 1,5 ml/min UV: DAD 210 nm-450 nm

Temperatura: 50 °C

10 CLEM básica de 6 minutos

Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua

Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo

Columna: C18 phase Fortis 50 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

15 Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de re-equilibrado, caudal de 1ml/min UV: DAD 210 nm-450 nm

Temperatura: 50 °C

CLEM ácida de 30 minutos

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

20 Columna: Phenomenex C18 phase Gemini 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

Gradiente: 98-2% de A durante 18min, 2min de mantenimiento, caudal de 1ml/min

UV: DAD 210 nm-450 nm

Temperatura: 50 °C

CLEM básica de 30 minutos

25 Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua

Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en metanol

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

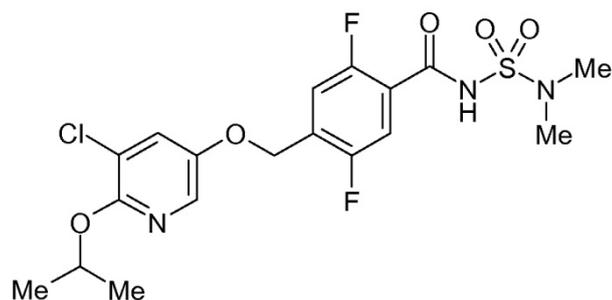
Gradiente: 98-2% de A durante 18min, 2min de mantenimiento, caudal de 1ml/min

UV: DAD 210 nm-450 nm

30 Temperatura: 50 °C

**Ejemplo 1**

4-[[[5-cloro-6-isopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida



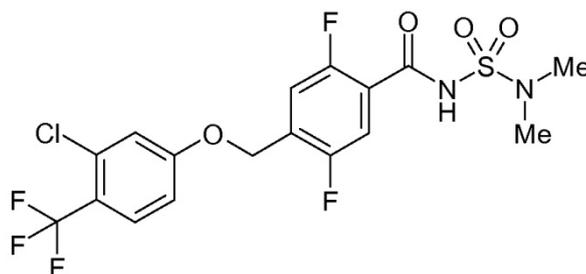
5 Una solución de 5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol (preparación 6, 44 mg, 0,232 mmol), 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1, 83 mg, 0,23 mmol) y carbonato de potasio (64 mg, 0,47 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó hasta ~pH 4 usando acetato de etilo (2 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 1,25 (d, 6H), 2,85 (s, 6H), 5,20 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 12,00 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 3,63 minutos EM m/z 462 [ $\text{M}^{-35}\text{Cl}-\text{H}$ ] $^-$

## 10 Ejemplo 2

4-[(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida



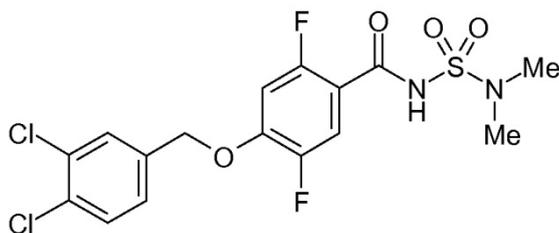
15 A una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1, 167 mg, 0,47 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió 2-cloro-4-hidroxibenzotrifluoruro (92 mg, 0,47 mmol) seguido de la adición de carbonato de potasio (129 mg, 0,94 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con hidrogenosulfato de potasio acuoso (5 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se filtraron a través de un cartucho de separación de fases. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Las fracciones correctas se combinaron y se redujeron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 10 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,05 (s, 6H), 5,20 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,75 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 4,02 minutos EM m/z 471 [ $\text{M}^{-35}\text{Cl}-\text{H}$ ] $^-$

## 25 Ejemplo 3

4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida



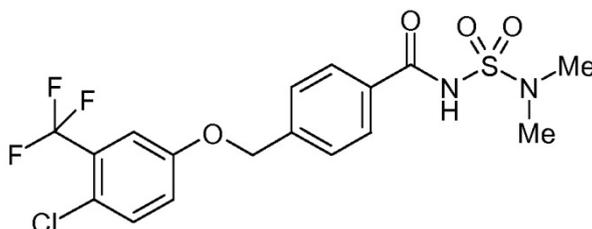
5 A una solución de alcohol 3,4-diclorobencílico (157 mg, 0,884 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 37 mg, 0,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se calentó hasta 55 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió una solución de N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,4,5-trifluorobenzamida (preparación 3, 100 mg, 0,354 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 29 %).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,05 (s, 6H), 5,15 (s, 2H), 6,72-6,82 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,78-7,88 (m, 1H), 8,60-8,73 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 3,11 minutos EM m/z 437 [ $\text{M}^{-35}\text{Cl-H}$ ] $^-$

#### Ejemplo 4

15 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]benzamida



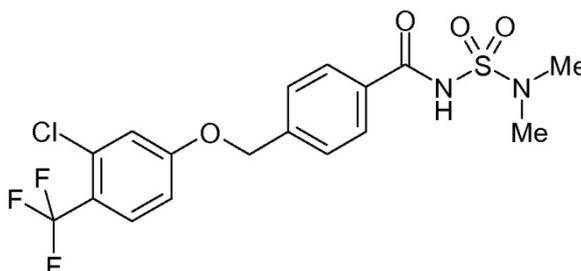
20 A una solución de ácido 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoico (preparación 16, 237 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió EDCI (344 mg, 1,79 mmol) seguido de la adición de N,N-dimetilsulfamida (222 mg, 1,79 mmol (el cálculo no es correcto)). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución de  $\text{KHSO}_4$  (10 ml) y la mezcla se separó usando un cartucho de separación de fases. Las capas orgánicas se secaron al vacío para proporcionar un sólido blanco como el compuesto del título (285 mg, 97 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,95 (s, 6H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

25 CLEM Rt = 1,74 minutos EM m/z 406 [ $\text{M}^{-35}\text{Cl-H}$ ] $^-$

#### Ejemplo 5

4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]benzamida



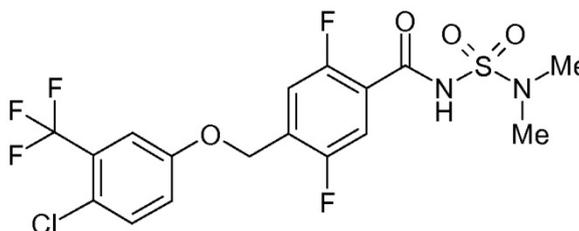
5 A una solución de 4-[[4-3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoato de etilo (preparación 18, 125 mg, 0,35 mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadió agua (2,0 ml) seguido de hidróxido de sodio (140 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C durante 18 horas, después se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y HCl 2 M (50 ml). Se extrajo la capa acuosa y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoico en forma de un sólido blanquecino (90 mg, 78 % de rendimiento). Este sólido se disolvió en diclorometano (3 ml), luego se le añadieron EDCI (344 mg, 1,79 mmol) y DMAP (88 mg, 0,70 mmol), seguido de la adición de N,N-dimetilsulfamida (86 mg, 0,70 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de HCl 2 M (10 ml) y la mezcla se separó usando un cartucho de separación de fases. Las capas orgánicas se secaron al vacío para proporcionar un sólido que se trituró con heptano: IPA (4:1, 100 ml) y se sonicó. El sobrenadante se decantó y el residuo se secó al vacío para proporcionar un sólido blanquecino como el compuesto del título (57 mg, 38 % de rendimiento).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,05 (s, 6H), 5,17 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,51 (s.a., 1H).

15 CLEM Rt = 1,56 minutos EM m/z 435 [M-<sup>35</sup>Cl-H]<sup>-</sup>

### Ejemplo 6

#### 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida



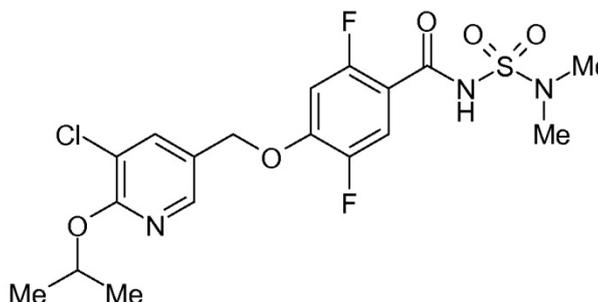
20 A una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1, 146 mg, 0,409 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (80 mg, 0,409 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (113 mg, 0,818 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió KHSO<sub>4</sub> (5 ml) a la mezcla de reacción seguido de agua (30 ml) y DCM (20 ml). Se separó la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa en DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se redujeron a sequedad para dar un sólido blanco (197 mg). El residuo se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título como la sal de dietilamina.

25

CLEM Rt = 3,66 minutos EM m/z 473 [M<sup>35</sup>ClH]<sup>+</sup>

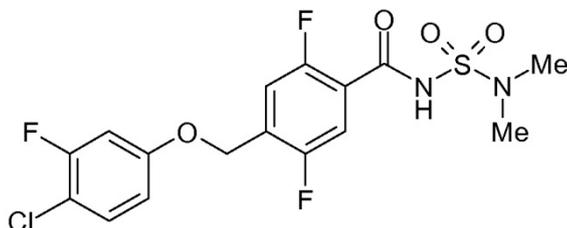
### Ejemplo 7

#### 4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metoxi]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida



30 A ácido 4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metoxi]-2,5-difluorobenzoico (preparación 9, 0,05 g, 0,14 mmol) en solución en DCM (5 ml) se le añadió WSCDI (0,04 g, 0,21 mmol), DMAP (0,026 g, 0,21 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,09 ml, 0,42 mmol). Después de 10 minutos se le añadió N,N-dimetilsulfamida (0,026 g, 0,21 mmol) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título.

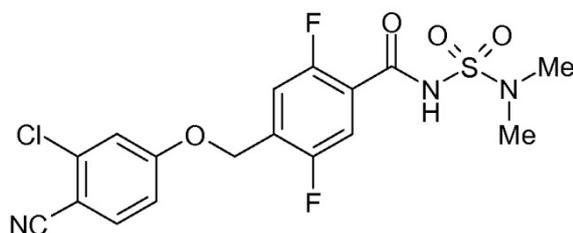
35 CLEM Rt = 3,63 minutos EM m/z 462 [M-<sup>35</sup>Cl-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 8**4-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida

5 A una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1,33 mg, 0,092 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 4-cloro-3-fluorofenol (13,5 mg, 0,092 mmol) y  $K_2CO_3$  (25 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después a 40 °C durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se redujeron a sequedad para dar un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título.

10

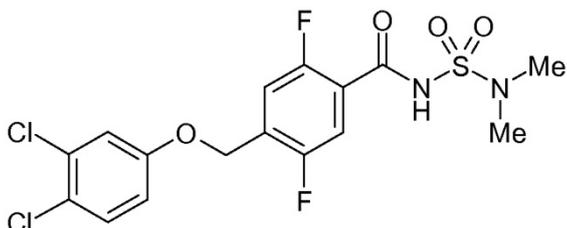
CLEM Rt = 2,36 minutos EM m/z 423  $[M^{35}ClH]^+$

**Ejemplo 9**4-[(3-cloro-4-cianofenoxi)metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida

15 A una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1,33 mg, 0,092 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (114 mg, 0,092 mmol) y  $K_2CO_3$  (25 mg, 0,18 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se redujeron a sequedad para dar un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título.

20

CLEM Rt = 2,29 minutos EM m/z 430  $[M^{35}ClH]^+$

**Ejemplo 10**4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida

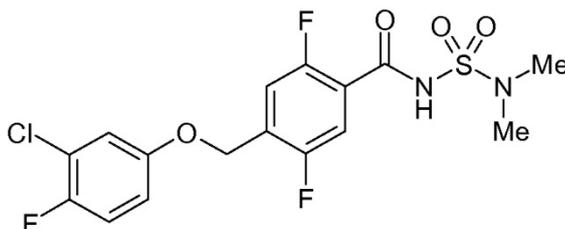
25 A una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1, 40 mg, 0,11 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 ml) se le añadió 3,4-diclorofenol (18 mg, 0,11 mmol) seguido de la adición de carbonato de potasio (31 mg, 0,22 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla

de reacción se vertió en agua (50 ml) y se acidificó con HCl 2 M (2 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para dar un vidrio incoloro (44 mg). El sólido entonces se trituroó con éter:heptano 1:1 (4 ml), se sonicó y el sobrenadante se decantó. El sólido resultante se secó al vacío para dar un sólido blanquecino como el compuesto del título (47 mg, 98 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,05 (s, 6H), 5,18 (s, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 8,70-8,83 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 1,74 minutos EM m/z 439  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

### Ejemplo 11

4-[(3-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida

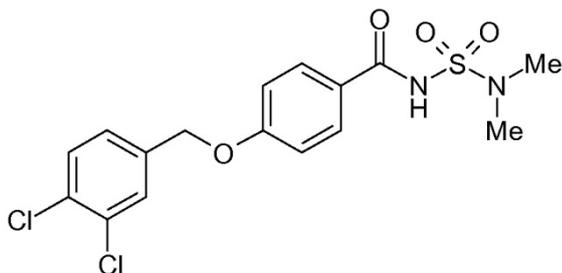


Una solución de 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,5-difluorobenzamida (preparación 1, 41,7 mg, 0,117 mmol), 3-cloro-4-fluorofenol (21,7 mg, 0,148 mmol) y carbonato de potasio (50,2 mg, 0,363 mmol) en acetona (10 ml) se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se filtró a través de un tapón de Arbocel y se lavó con acetato de etilo adicional (2 x 10 ml). El filtrado orgánico se concentró al vacío para dar un residuo transparente que se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de dietilamina (31,5 mg, 64 %).

CLEM Rt = 3,44 minutos EM m/z 423  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

### Ejemplo 12

4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]benzamida

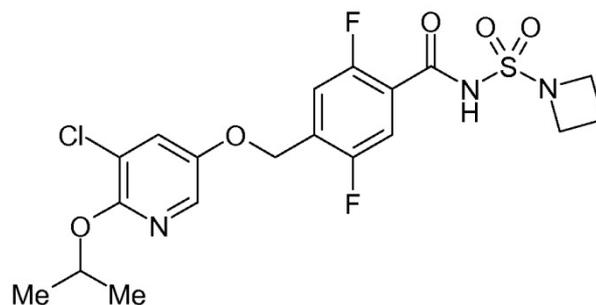


A una solución de alcohol 3,4-diclorobencilico (500 mg, 2,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (113 mg, 2,8 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 50 °C durante 30 minutos. Se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido naranja. Este se disolvió en DMSO (5 ml) al que se le añadió una solución de N-[(dimetilamino)sulfonyl]-4-fluorobenzamida (preparación 11, 580 mg, 2,3 mmol) en DMSO (10 ml) lentamente. La solución de color rojo oscuro se calentó a 50 °C durante 18 h, después a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (50 ml) que contenía HCl 2 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se lavó con HCl 1 M (30 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar 1,9 g de residuo en bruto que se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título.

CLEM Rt = 3,42 minutos EM m/z 403  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

### Ejemplo 13

N-(azetidín-1-ilsulfonyl)-4-[[5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]metil]-2,5-difluorobenzamida

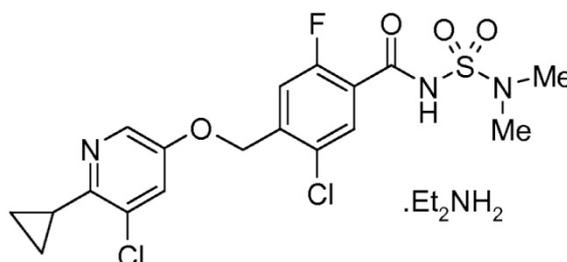


5 A una solución de ácido 4-[[5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluorobenzoico (preparación 15, 100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80 mg, 0,42 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (51 mg, 0,42 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, antes de la adición de azetidin-1-sulfonamida (preparación 19, 57 mg, 0,42 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío para dejar un sólido amarillo. El material en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml) y se purificó dos veces por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un polvo blanco (27 mg, 13 %).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,20 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,05 (s.a., 1H). CLEM Rt = 3,62 minutos EM m/z 476  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

#### Ejemplo 14

sal de dietilamina de 5-cloro-4-[[5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-fluorobenzamida



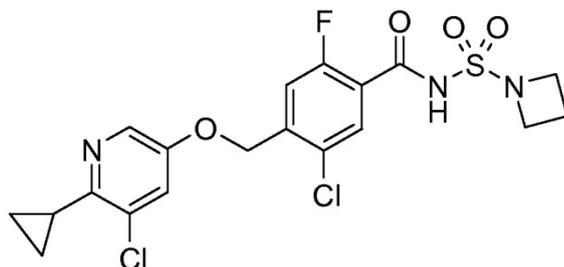
15 A una solución agitada de ácido 5-cloro-4-[[5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-2-fluorobenzoico (preparación 27, 200 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió HATU (256 mg, 0,67 mmol) y diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de N,N-dimetilaminosulfonamida (209 mg, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto como un aceite naranja, que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con ciclohexano/EtOAc 1:1). El producto parcialmente purificado se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por cromatografía en fase inversa (0-90 % de acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título como un sólido beige (28 mg, 11 %).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 0,95-0,97 (m, 4H), 1,29 (t, 6H), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,03 (c, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

CLEM Rt = 3,49 minutos EM m/z = 460  $[\text{M-H}]^-$

#### Ejemplo 15

N-(azetidin-1-ilsulfonyl)-5-cloro-4-[[5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-2-fluorobenzamida

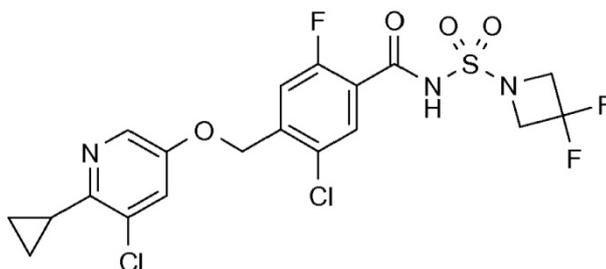


5 A una solución agitada de ácido 5-cloro-4-(((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzoico (preparación 27, 500 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió HATU (639 mg, 1,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,78 ml, 4,49 mmol), la mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos. Se añadió azetidina-1-sulfonamida (preparación 19, 573 mg, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó entonces con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para el producto en bruto como un sólido naranja. Este se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente heptano/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (450 mg, 67 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,03-0,99 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1 H), 4,27 (t, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,70 (d, 1H).

CLEM Rt = 3,69 minutos EM m/z = 474 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 16

5-cloro-4-[[5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidina-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida



15 A una solución de ácido 5-cloro-4-(((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzoico (preparación 27, 100 mg, 0,28 mmol) y 3,3-difluoroazetidina-1-sulfonamida (preparación 23, 75 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (73 mg, 0,56 mmol) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3 triazolopiridinio (160 mg, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por cromatografía en fase inversa (0-90 % de acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (51 mg, 36 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89-0,87 (m, 2H), 0,96-0,93 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 4,57 (t, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H) ppm. RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ ppm -98,6, -114,6.

25 CLEM Rt = 3,52 minutos EM m/z = 510 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>

Los compuestos de fórmula (I) que siguen se pueden preparar por procedimientos análogos a los descritos en los esquemas mencionados anteriormente, los ejemplos 1-16 anteriores y las preparaciones correspondientes, o por procedimientos similares a cualquiera de los mismos.

30 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;

N-(azetidina-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida;

N-(azetidina-1-ilsulfonil)-4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida;

N-(azetidina-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[3,4-diclorofenoxi]metil]-2-fluorobenzamida;

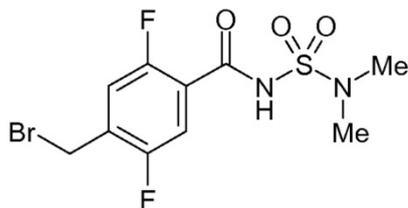
N-(azetidina-1-ilsulfonil)-4-[[3,4-diclorofenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida;

- 4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 5 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 10 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2,5-difluorobenzamida;
- 15 4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2,5-difluorobenzamida;
- 4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 20 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 25 4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 30 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-([[5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2-fluorobenzamida;
- 35 4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 5-cloro-4-([[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-4-([[5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil)-2,5-difluorobenzamida;
- 4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- N-(azetidin-1-ilsulfonil)-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida;
- 40 N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida;
- 4-[[3,4-diclorofenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;

- 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;  
 N-(azetidín-1-ilsulfonil)-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida;  
 4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;  
 5-cloro-4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il) sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 5 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;  
 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;  
 4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;  
 N-(azetidín-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida;  
 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;
- 10 4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida;  
 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;  
 N-(azetidín-1-ilsulfonil)-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2,5-difluorobenzamida;  
 N-(azetidín-1-ilsulfonil)-5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-fluorobenzamida;  
 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida;
- 15 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida;  
 5-cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-2-fluorobenzamida; y  
 5-cloro-4-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-fluorobenzamida.

#### Preparación 1

##### 4-(bromometil)-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluorobenzamida



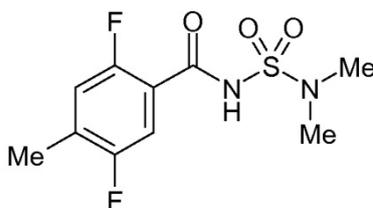
- 20 Una mezcla de N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluoro-4-metilbenzamida (preparación 2, 0,50 g, 1,80 mmol), N-bromosuccinimida (recién recristalizada y secada, 0,42 g, 2,34 mmol) y azobisisobutironitrilo (14,8 mg, 0,09 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se calentó a reflujo con agitación mientras se irradiaba con la luz de una lámpara de 100 vatios. Después de 6 horas se añadió más N-bromosuccinimida (300 mg, 1,69 mmol) y azobisisobutironitrilo (10 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se calentó durante otras 4 horas. Después, se añadió una cantidad adicional de N-bromosuccinimida (100 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío para dejar un aceite de color amarillo pálido (0,54 g). La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptano 0:100 - 1:4 dio el compuesto del título (0,176 g, 27 %) como un aceite incoloro que solidificó en reposo.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,05 (s, 6H), 4,47 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,73 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 1,45 minutos EM m/z 355 [M-H]<sup>-</sup>

#### Preparación 2

##### N-[(dimetilamino)sulfonil]-2,5-difluoro-4-metilbenzamida



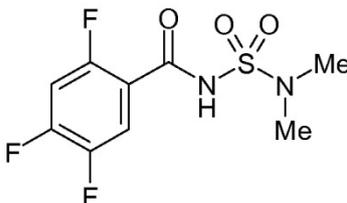
5 A una suspensión de ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (6,0 g, 3,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (10,65 g, 8,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (16,65 g, 8,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) y N, N-diisopropiletilamina (15 ml, 8,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (8,64 g, 6,9 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (100 ml). El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 M (2 x 300 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite (8,40 g) que solidificó a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptano 1:4 como eluyente para dar el compuesto de título (7,17g, 79 %) como un sólido blanco.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,32 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 7,01 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,74 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 2,10 minutos EM m/z 277 [M-H]<sup>-</sup>

### Preparación 3

#### N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2,4,5-trifluorobenzamida



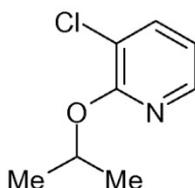
15 A una solución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (5 g, 28,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,53 g, 42,6 mmol) y trietilamina (8,64 g, 11,9 ml, 85,2 mmol). Después de 15 minutos, se le añadió N,N-dimetilsulfamida (5,3 g, 56,8 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (347 mg, 2,8 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 2 M (150 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% hasta un 100 % de acetonitrilo para dar el compuesto del título (993 mg, 31 %) como un sólido blanco.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,02 (s, 6H), 7,08 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,60-8,80 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 2,60 minutos EM m/z 281 [M-H]<sup>-</sup>

### Preparación 4

#### 3-cloro-2-isopropoxipiridina



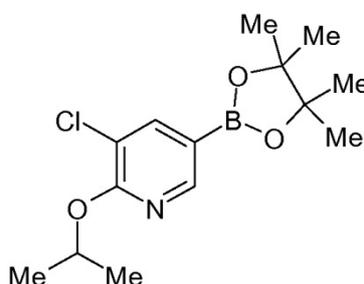
A un matraz de 3 bocas, equipado con un embudo de goteo, un termómetro y un condensador se le añadió hidruro de sodio (64,10 g, 1,07 mol) seguido de THF (1,65 l). La suspensión se enfrió hasta 5 °C y se le añadió gota a gota iso-propanol (128 ml, 1,07 mol) durante 50 minutos. Tras completarse la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 hora. Después, se le añadió 2,3-dicloropiridina (154,6 g, 1,11 mol) y la mezcla de reacción se llevó hasta un reflujo suave y se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y se inactivó cuidadosamente con mezcla de salmuera:agua (50:50, 100 ml) seguido de agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo oscuro (164,1 g, 89 %).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (d, 6H), 5,36 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,05 (m, 1H).

CLEM Rt = 3,09 minutos EM m/z 130 [M-iPrH]<sup>+</sup>

#### Preparación 5

#### 3-cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



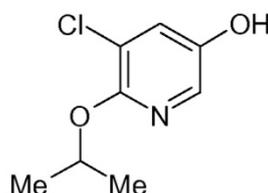
15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-cloro-2-isopropoxipiridina (preparación 4, 154,1 g, 897,9 mmol), bispinacolatodiboro (273,6 g, 1,077 mol) y 4,4-di-terc-butyl-2,2-dipiridilo (2,45 g, 8,97 mmol) en heptano (1,55 l). La mezcla de reacción se desgasificó 6 veces durante 15 minutos. Se le añadió di-μ-metanolatodiiiridio (Ir-Ir) - cicloocta-1,5-dieno (1:1) (2,45 g, 4,49 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta a 5 °C y se inactivó con metanol (70 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el aceite viscoso rojo resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (d, 6H), 1,30-1,35 (s, 12H), 4,40 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,38 (m, 1H).

CLEM Rt = 4,55 minutos

#### Preparación 6

25 5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol



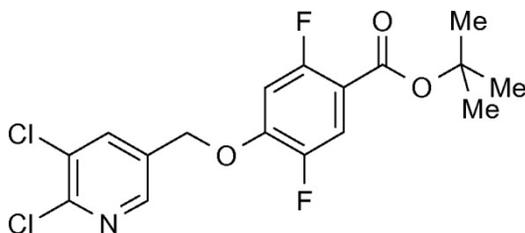
A una solución de 3-cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (preparación 5, 297,6 g, 897,9 mmol) en ácido acético:agua (2,2 l: 1,0 l) a 0 °C se le añadió ácido peracético (191 ml; 1,077 mol) y la reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se había completado y se inactivó con solución acuosa 0,5 M de tiosulfato de sodio (225 ml). La solución oscura resultante se evaporó a sequedad y el residuo se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:0 a 10:1 para dar un aceite viscoso de color amarillo pálido que contenía un 8 % del 4-isómero. Además, se realizó cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano 1:4 para dar un sólido de color amarillo pálido que se trituró con heptano y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (110 g, 65 % en dos etapas).

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (d, 6H), 4,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

CLEM Rt = 2,15 minutos EM m/z 186 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 7

4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoato de terc-butilo

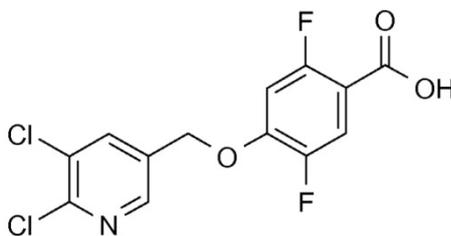


- 5 Se añadió carbonato de potasio (535 mg, 3,88 mmol) a una solución de 2,4,5-trifluorobenzoato de terc-butilo (preparación 10, 275 mg, 1,29 mmol) y (5,6-dicloropiridin-3-il) metanol (241 mg, 1,36 mmol) en DMSO (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 490 mg del compuesto del título en un rendimiento cuantitativo. Se usó el compuesto en bruto sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,50 (s, 9H), 5,30 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).  
CLEM Rt = 3,95 minutos EM m/z 388 [M-<sup>35</sup>Cl-H]<sup>-</sup>

Preparación 8

ácido 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoico



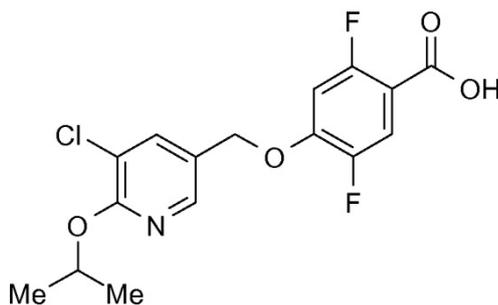
- 15 A una solución de 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoato de terc-butilo (preparación 7, 0,49 g, 1,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía preparativa en columna en fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 50 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 5,30 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

CLEM Rt = 2,78 minutos EM m/z 332 [M-H]<sup>-</sup>

Preparación 9

ácido 4-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il) metoxi)-2,5-difluorobenzoico



25

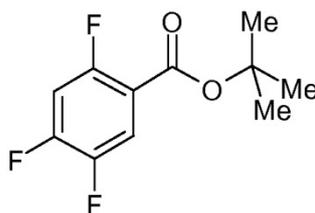
5 A un ácido 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoico (preparación 8, 210 mg, 0,63 mmol) en THF (5 ml) se le añadió a temperatura ambiente hidruro de sodio (157 mg, 6,3 mmol) seguido de iPrOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. Después enfriarse, se le añadió HCl 1 M (30 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en fase inversa para dar el compuesto del título (105 mg, 46 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,35 (m, 6H), 5,20 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

CLEM Rt = 3,77 minutos EM m/z 356  $[\text{M}^{35}\text{Cl-H}]^+$

#### Preparación 10

10 2,4,5-trifluorobenzoato de *tert*-butilo

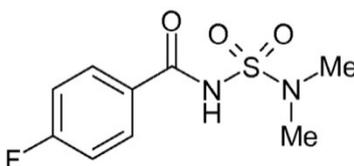


15 Se disolvió ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10,0 g, 56,8 mmol) en *tert*-butanol (280 ml). Se le añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (24,8 g, 114 mmol) seguido de DMAP (0,694 g, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se le añadió EtOAc (400 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 2 x 50 ml), después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml), y finalmente con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (12,31 g, 93 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58 (s, 9H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H).

#### Preparación 11

20 N-[(dimetilamino)sulfonyl]-4-fluorobenzamida



25 A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (700 mg, 5,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadió EDCI (2,38 g, 12,5 mmol), DMAP (1,52 mg, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,17 ml, 12,5 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió *N,N*-dimetilaminosulfonamida (1,24 g, 10,0 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se lavó con agua (20 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (585 mg, 47 %). No fue necesaria purificación adicional.

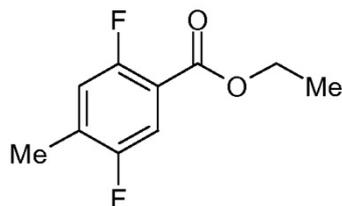
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,02 (s, 6H), 7,15 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H).

RMN de  $^{19}\text{F}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm -104 (s, 1F).

30 CLEM Rt = 2,35 minutos EM m/z 247  $[\text{MH}]^+$

#### Preparación 12

2,5-difluoro-4-metilbenzoato de etilo



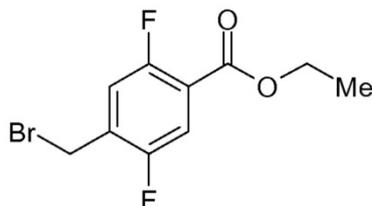
5 A una solución de ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (595 mg, 3,89 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió una cantidad catalítica de cloruro de tionilo (2 gotas). La reacción se agitó durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido transparente (500 mg, 86 %). No se realizó purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

CLEM Rt = 3,53 minutos EM sin masa de iones observada.

#### Preparación 13

#### 4-(bromometil)-2,5-difluorobenzoato de etilo



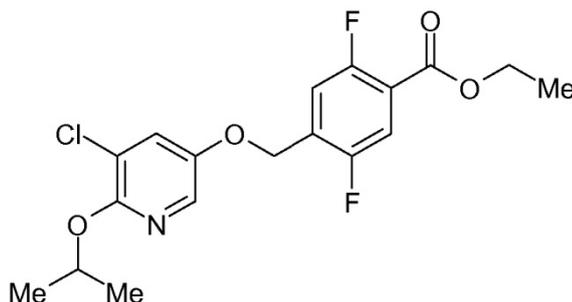
10 A una solución de 2,5-difluoro-4-metilbenzoato de etilo (preparación 12, 450 mg, 2,25 mmol) en dicloroetano (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (520 mg, 2,92 mmol) seguido de peróxido de benzoílo (54 mg, 0,025 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas, después se le añadió peróxido de benzoílo (54 mg, 0,025 mmol) seguido de N-bromosuccinimida. La reacción se calentó a 70 °C durante 3 días, después se le añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (7 ml) y se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,25 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se le añadió gota a gota fosfato de dietilo (2,25 mmol, 0,22 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 3 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (gradiente de 98:2 a 80:20) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (455 mg, 75 %).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

CLEM Rt = 3,97 minutos EM sin masa de iones observada.

#### Preparación 14

#### 4-[[5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil}-2,5-difluorobenzoato de etilo



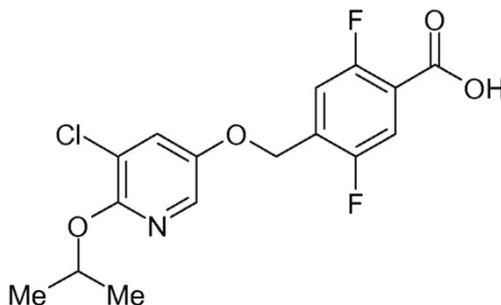
5 A una solución de 4-(bromometil)-2,5-difluorobenzoato de etilo (preparación 13, 200 mg, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió 5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol (preparación 6, 161 mg, 0,86 mmol) y carbonato de potasio (198 mg, 1,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después se repartió entre agua y acetato de etilo (1:1, 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (400 mg, >100 %). No se realizó purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (m, 9H), 4,40 (c, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,75 (s, 1H).

10 CLEM Rt = 3,99 minutos EM m/z 386  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

#### Preparación 15

#### ácido 4-[[5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluorobenzoico



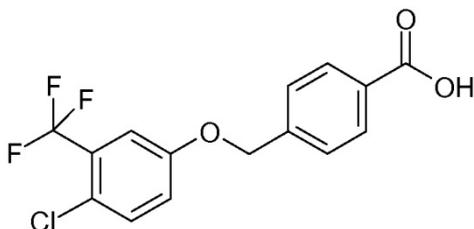
15 A una solución de 4-[[5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluorobenzoato de etilo (preparación 14, 400 mg, 1,03 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (1/1, 10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 2,6 ml, 5,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) a pH 1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (240 mg, 94 % en dos etapas). No se realizó purificación adicional.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,20 (d, 6H), 5,20 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 13,60 (s.a., 1H).

CLEM Rt = 3,77 minutos EM m/z 358  $[\text{M}^{35}\text{ClH}]^+$

#### Preparación 16

25 ácido 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoico

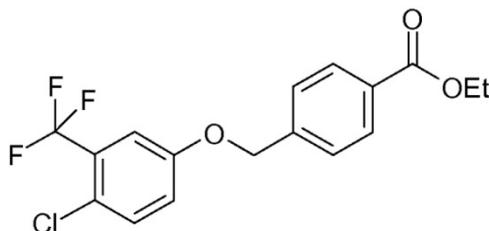


5 A una solución de 4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil}benzoato de etilo (preparación 17, 350 mg, 0,98 mmol) en metanol (8,0 ml) se le añadió agua (2 ml) seguido de hidróxido de sodio (400 mg, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C durante 3 horas, después se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y HCl 2 M (50 ml). Se extrajo la capa acuosa y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido blanco como el compuesto del título (276 mg, 86 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,99 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).  
CLEM Rt = 1,76 minutos EM m/z 329 [ $\text{M}^{35}\text{Cl-H}$ ] $^-$

#### 10 Preparación 17

##### 4-([cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil}benzoato de etilo



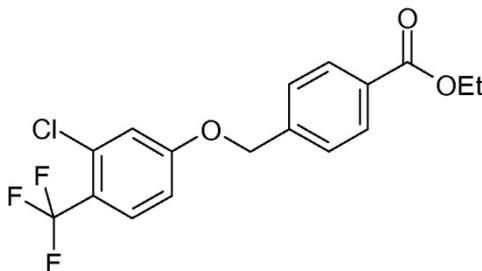
15 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (190 mg, 0,97 mmol) en DMSO (5,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de la adición de 4-(bromometil)benzoato de etilo (235 mg, 0,97 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C con agitación durante 3 horas y después se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente. Se le añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y las capas se repartieron. Las fracciones acuosas se lavaron con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco como el compuesto del título (350 mg, 100 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (t, 3H), 4,39 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,08 (d, 2H).

CLEM Rt = 2,01 minutos EM m/z 359 [ $\text{M}^{35}\text{ClH}$ ] $^+$

#### Preparación 18

##### 4-([3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil}benzoato de etilo



25 A una solución de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenol (110 mg, 0,56 mmol) en DMSO (5,0 ml) se le añadió carbonato de

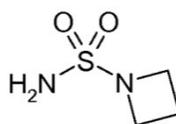
5 potasio (155 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de la adición de 4-(bromometil)benzoato de etilo (136 mg, 0,56 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C con agitación durante 3 horas y después se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente. Se le añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y las capas se repartieron. Las capas acuosas se lavaron con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco como el compuesto del título (198 mg, 99%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (t, 3H), 4,39 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,90 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,08 (d, 2H).

CLEM Rt = 1,65 minutos sin masa de iones observada

10 Preparación 19

azetidín-1-sulfonamida



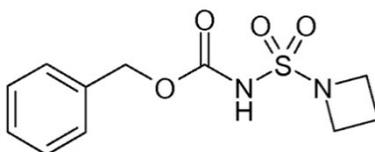
15 Una mezcla de hidróxido de paladio al 20 % (350 mg), (azetidín-1-ilsulfonil)carbamato de bencilo (preparación 20, 1,49 g, 5,5 mmol) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (10,7 g, 0,11 mol) en metanol (35 ml) se agitó y se calentó a 60 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se pasó a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (437 mg, 58 %) como un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,15 (pent, 2H), 3,78 (t, 4H).

CLEM sin masa de iones observada

Preparación 20

20 (azetidín-1-ilsulfonil)carbamato de bencilo



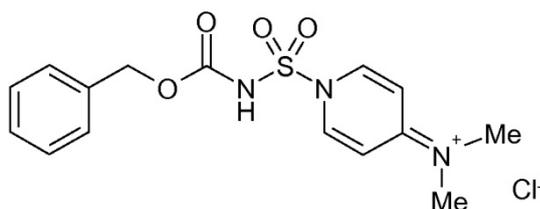
25 Se añadió azetidina (0,36 g, 0,5 mmol) a cloruro de N-{1-[N-(benciloxycarbonil)sulfamoil]piridin-4(1H)iliden}-N-metilmetanaminio (preparación 21, 2,0 g, 0,5 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (1,49 g, 100 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,20 (pent, 2H), 4,10 (t, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,39 (m, 5H).

CLEM Rt = 1,93 minutos EM m/z 271  $[\text{MH}]^+$

30 Preparación 21

cloruro de N-{1-[N-(benciloxycarbonil)sulfamoil]piridin-4(1H)iliden}-N-metilmetanaminio



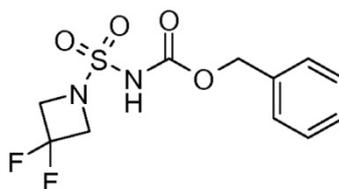
5 Se añadió lentamente isocianato de clorosulfonilo (5,85 ml, 67,0 mmol) durante 20 min, a una solución agitada de alcohol bencílico (7,05 g, 67,0 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió en porciones DMAP (16,5 g, 0,13 mol), manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió agua (40 ml) con cuidado a la mezcla y la capa se separó. La capa orgánica se lavó con agua (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El sólido se recristalizó en acetonitrilo (150 ml) para proporcionar el compuesto del título (11,9 g, 55 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,25 (s, 6H), 4,95 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,31 (m, 5H), 8,48 (d, 2H).

10 CLEM Rt = 1,60 minutos EM m/z 336 [ $\text{M}^{35}\text{Cl}$ ] $^+$

#### Preparación 22

##### (3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonilcarbamato de bencilo



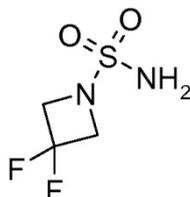
15 A una solución agitada de cloruro de N-(1-(N-((benziloxy)carbonil)sulfamoyl)piridin-4(1H)iliden)-N-metilmetanaminio (preparación 21, 3,15 g, 8,49 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,19 g, 17,0 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1,10 g, 8,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (40 ml). Los lavados acuosos se acidificaron con solución acuosa 2 M de HCl y se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite de color ámbar (800 mg, 31 %).

20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,46-4,54 (t, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,36-7,42 (m, 5H).

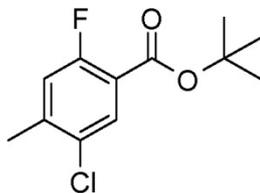
#### Preparación 23

##### 3,3-difluoroazetidín-1-sulfonamida



25 A una solución de (3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonilcarbamato de bencilo (preparación 22, 800 mg, 2,61 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 10 % sobre carbón (150 mg) y metilciclohexadieno (4,9 g, 52,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color ámbar (410 mg, 91 %).

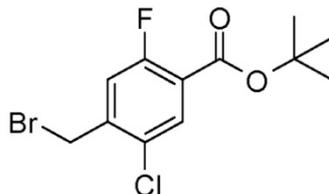
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,15-4,25 (t, 4H), 7,30 (s, 2H).

Preparación 245-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoato de *terc*-butilo

5 A una solución agitada de ácido 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoico (5,00 g, 26,9 mmol) en *terc*-butanol (100 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (17,5 g, 80,7 mmol) seguido de DMAP (656 mg, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 45 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2 M (50 ml), una solución acuosa de NaOH 2 M (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto como un aceite de color amarillo pálido. Este se purificó por filtración a través de un lecho de lavado de sílice con EtOAc/ciclohexano 3:7 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro

10 (4,60 g, 71 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,59 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Preparación 255-cloro-4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

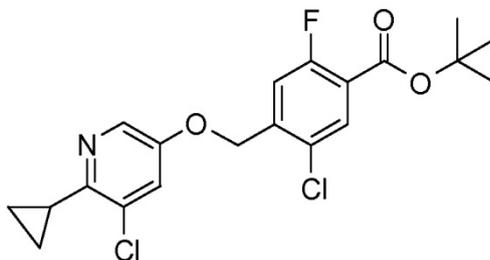
15 A una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoato de *terc*-butilo (preparación 24, 4,60 g, 18,8 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se le añadió NBS (3,70 g, 20,7 mmol) y peróxido de dibenzoilo (228 mg, 0,94 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 18 horas. Se le añadió NBS adicional (7,60 g, 41,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. A continuación se le añadieron NBS adicional (1,00 g, 5,6 mmol) y peróxido de dibenzoilo (200 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto como un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente heptano/EtOAc 95: 5) produciendo una mezcla

20 2:1 del compuesto del título (5-cloro-4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo) y 5-cloro-4-(dibromometil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (3,96 g). A una solución agitada de la mezcla de 5-cloro-4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo y 5-cloro-4-(dibromometil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo en EtOAc (25 ml) se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (2,60 ml, 14,8 mmol) y fosfato de dietilo (1,30 ml, 9,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de HCl 1 M (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto como un aceite naranja. Este se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente heptano/EtOAc 9:1) produciendo el compuesto del título como un aceite naranja (2,9 g, 48 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,58 (s, 9H), 4,51 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

Preparación 26

35 5-cloro-4-(((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

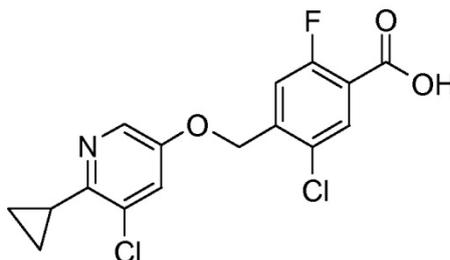


5 A una solución agitada de 4-(bromometil)-5-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (preparación 25, 2,50 g, 7,99 mmol) y 5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-ol (Preparación 42, documento WO2012007869, 1,13 g, 6,66 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (2,76 g, 19,9 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción entonces se inactivó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a presión reducida para dar el producto en bruto (2,69 g). La purificación se consiguió por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con  $Et_2O$ /ciclohexano 1:9) dando el compuesto del título (1,24 g, 46 %).

10 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 0,88-0,93 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 2,32-2,39 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

#### Preparación 27

##### ácido 5-cloro-4-(((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzoico



15 A una solución agitada de 5-cloro-4-(((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (preparación 26, 1,24 g, 3,01 mmol) en diclorometano (22 ml) se le añadió TFA (10,0 ml, 0,02 mol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se le añadió TFA adicional (2,50 ml, 32,0 mmol) y la agitación continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con solución acuosa 2 M de HCl (25 ml). El sólido resultante se filtró para dar el compuesto del título (1,4 g, cuant. en bruto) que se usó sin purificación adicional.

20 RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 0,90-0,94 (m, 4H), 4,18-4,27 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

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

#### Construcción y mantenimiento de líneas celulares

25 Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) con una construcción de hSCN9A usando reactivo de lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas estándar. Las células que expresaban de forma estable las construcciones de hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400  $\mu g/ml$ ). Los clones se seleccionaron por la expresión usando la técnica de fijación de tensión de células enteras.

#### Cultivo celular

30 Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10 % inactivado por calor y 400  $\mu g/ml$  de G-418 en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de un 10 % de  $CO_2$ . Para HTS, se recogieron células de los matraces por tratamiento con tripsina y se volvieron a sembrar en una placa multi-pocillo apropiada (típicamente 96 o 384 pocillos/placa) de modo que se lograra confluencia en las 24 horas siguientes a la siembra. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo por breve tratamiento con tripsina y se volvieron a sembrar a baja densidad sobre cubreobjetos de vidrio. Las células se usaron típicamente para los experimentos electrofisiológicos en 24 a 72 horas

después de la siembra.

*Registro electrofisiológico*

Los cubreobjetos que contenían células HEK que expresaban hSCN9A se colocaron en un baño de la plataforma de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/minuto) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, glucosa 10 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Se llenaron pipetas con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH, y tenía una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones extracelular e intracelular era de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todas los registros se hicieron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y el software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula entera de la técnica de pinzamiento zonal de membrana (Hamill et al., 1981). La resistencia en serie sin compensación fue típicamente de 2 a 5 megaohmios y se consiguió habitualmente >85 % de compensación de resistencia en serie. Como resultado, los errores de tensión eran insignificantes y no se aplicó ninguna corrección. Los registros de corriente se adquirieron a 20 hasta 50 kHz y se filtraron a 5 hasta 10 kHz.

Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se visualizaron bajo óptica de contraste de Hoffman y se colocan en frente de un conjunto de tuberías de flujo que emitían soluciones de control o soluciones extracelulares que contenían el compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar soluciones madre 10 mM, que luego se diluyeron en solución extracelular para obtener las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final de dimetilsulfóxido (<0,3 % de dimetilsulfóxido) no tiene efecto significativo sobre las corrientes de sodio de hSCN9A. La dependencia en el tensión de la inactivación se determinó aplicando una serie de prepulsos despolarizantes (8 segundos de duración en incrementos de 10 mV) desde un potencial de mantenimiento negativo. A continuación, la tensión se graduó inmediatamente hasta 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron como una función del potencial de prepulso para permitir la estimación de la tensión al que se inactivaba un 50 % de los canales (punto medio de inactivación o V<sub>1/2</sub>). Los compuestos se sometieron a prueba para su capacidad para inhibir los canales de sodio de hSCN9A activando el canal con una tensión de 20 ms graduado a 0 mV seguido de un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos para el V<sub>1/2</sub> determinado empíricamente. Se determinó el efecto del compuesto (% de inhibición) por diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de los compuestos de prueba. Para facilitar la comparación, se calcularon los valores de "CI-50 estimados" (CIE<sub>50</sub>) a partir de datos de un solo punto de electrofisiología por la siguiente ecuación (concentración probada, uM) x (100 % de inhibición/% de inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron del cálculo.

Se realizaron ensayos electrofisiológicos con el hardware PatchXpress 7000 y el software asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los usados en los experimentos de fijación de tensión de células enteras convencionales descritos anteriormente. Las células hSCN9A se cultivaron como anteriormente hasta confluencia de un 50 % - 80 % y se recogieron por tratamiento con tripsina. Las células tratadas con tripsina se lavaron y se resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. La instalación interna de tratamiento de líquidos de la PatchXpress se usó para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de prueba. La determinación del punto medio de tensión de la inactivación fue como se describe para los registros de células enteras convencionales. Las células entonces se sometieron a fijación de tensión al V<sub>1/2</sub> determinado empíricamente y se activó la corriente por una tensión de 20 ms graduado a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también pueden realizarse usando la plataforma electrofisiológica automatizada LonWorks Quattro (Molecular Devices Corp). Las soluciones intracelular y extracelular fueron como las descritos anteriormente, con los siguientes cambios, se añadieron 100 µg/ml de anfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se cultivaron y se recogieron como para PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de 3-4 x 10<sup>6</sup> células/ml. La instalación interna de tratamiento de líquidos de la LonWorks Quattro se usó para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de prueba. Se aplicó entonces un protocolo de tensión que consistía en una etapa de tensión para inactivar completamente los canales de sodio, seguida de un breve período de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación de los canales de sodio no bloqueados, seguido de una etapa de tensión despolarizado de prueba para evaluar la magnitud de la inhibición por el compuesto de prueba. El efecto del compuesto se determinó basándose en la diferencia de amplitud de la corriente entre la exploración previa a la adición de compuesto y la exploración posterior a la adición de compuesto.

Los compuestos de los ejemplos se sometieron a prueba en el ensayo descrito anteriormente usando la plataforma PatchXpress y se encontró que tenían los valores de CIE<sub>50</sub> (uM) de Nav1.7 especificados en la tabla a continuación.

Ej.	CIE <sub>50</sub>										
1	0,24	4	1,5	7	8,3	10	0,35	13	0,15	16	0,27

## ES 2 593 533 T3

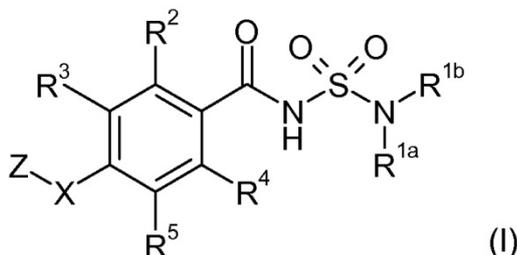
2	0,11	5	0,92	8	0,85	11	0,58	14	0,42		
3	1,3	6	0,20	9	>3	12	2,3	15	0,09		

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) de bloquear el canal Nav1.5 (o SCN5A) también se puede medir usando un ensayo análogo al descrito anteriormente, pero reemplazando el gen de SCN9A con el gen de SCN5A. Todas las demás condiciones son las mismas, incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el cultivo celular. Los valores de CI50 estimados se determinan en la mitad de la inactivación de Nav1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor de CIE<sub>50</sub> en el canal Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado por Nav1.7 frente a Nav1.5.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

5 X es -OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>O-;

Z es un grupo seleccionado de naftilo, fenilo y Het<sup>1</sup>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y/o, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres R<sup>9</sup>, y/o, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido independientemente, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F y/o por de uno a tres R<sup>10</sup> y, además, opcionalmente condensado con un anillo fenilo; fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F y R<sup>10</sup>; fenoxi, opcionalmente sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F y R<sup>10</sup>; Het<sup>2</sup>; Het<sup>2</sup>-oxi; y Het<sup>3</sup>;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F o, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un monoheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F;

20 R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, F u -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es H, CN, F, Cl, Het<sup>3</sup> o R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es un grupo seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F;

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres R<sup>11</sup>; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F y/o por de uno a tres R<sup>10</sup> y, además, opcionalmente condensado con un anillo fenilo; Het<sup>2</sup> "unido a C"; o Het<sup>3</sup> unido a C;

R<sup>9</sup> es alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; Het<sup>2</sup>; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres R<sup>6</sup>;

R<sup>10</sup> es Cl, CN o R<sup>6</sup>;

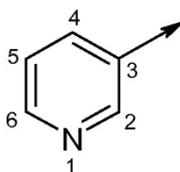
30 R<sup>11</sup> es F; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; Het<sup>2</sup> "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres R<sup>6</sup>;

35 Het<sup>1</sup> es un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; Het<sup>2</sup> es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o dos miembros del anillo seleccionados de -NR<sup>12</sup>- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilenilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

Het<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN y R<sup>6</sup>; y

40 R<sup>12</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) están opcionalmente sustituidos, si la valencia lo permite, por de uno a ocho F; o, cuando Het<sup>2</sup> está "unido a N", está ausente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es  $-OCH_2-$ .
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es  $-CH_2O-$ .
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de  $Y^1$  e  $Y^2$ .
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es un heteroarilo de 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de  $Y^1$  e  $Y^2$ .
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 5, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados de  $Y^1$  e  $Y^2$ .
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de de las reivindicaciones 1 a 3, o 5 a 6, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente por uno o dos sustituyentes seleccionados de  $Y^1$  e  $Y^2$  y en la que dicho piridilo está orientado como a continuación:



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho piridilo está 6-sustituido o, cuando está disustituido, 5- y 6-sustituido.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo ( $C_1-C_6$ ), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a seis F; alquiloxi ( $C_1-C_8$ ), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a ocho F; cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), opcionalmente sustituido por, si la valencia lo permite, de uno a seis F.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente de F; Cl; CN; alquilo ( $C_1-C_2$ ), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; y alquiloxi ( $C_1-C_4$ ).
11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son independientemente alquilo ( $C_1-C_3$ ); cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ); o, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un monoheterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno o dos F.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son independientemente alquilo ( $C_1-C_3$ ); o, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un monoheterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, F o Cl.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^2$  es F,  $R^3$  y  $R^4$  son ambos H; y  $R^5$  es F o Cl.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.
18. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del dolor.
19. Un compuesto para su uso en el tratamiento del dolor de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.