



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 986 650**

⑮ Int. Cl.:

C07F 9/576

(2006.01)

C07F 9/58

(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 18186616 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3459958**

⑭ Título: **Proceso y productos intermedios para preparar profármacos de amidas de piridona útiles como moduladores de los canales de sodio**

⑩ Prioridad:

13.12.2013 US 201361915937 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

⑬ Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

⑭ Inventor/es:

**ANDERSON, COREY;
HADIDA-RUAH, SARA SABINA;
GOLEC, JULIAN MARIAN CHARLES;
ZHANG, BEILI;
LITTLER, BENJAMIN JOSEPH;
KESHAVARZ-SHOKRI, ALI;
ALCACIO, TIM EDWARD y
BELMONT, DANIEL T.**

⑭ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 986 650 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

Proceso y productos intermedios para preparar profármacos de amidas de piridona útiles como moduladores de los canales de sodio

5

ANTECEDENTES DE LA SOLICITUD

El dolor es un mecanismo protector que permite que los animales sanos eviten daño a los tejidos y prevengan daño adicional al tejido lesionado. No obstante, hay muchas condiciones en las que el dolor persiste más allá de su utilidad, o en las que los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. El dolor neuropático es una forma de dolor crónico provocado por una lesión en los nervios sensoriales (Dieleman, J.P., et al., *Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population*. Pain, 2008. 137(3): p. 681-8) El dolor neuropático se puede dividir en dos categorías, dolor provocado por daño metabólico generalizado al nervio y dolor provocado por una lesión nerviosa discreta. Las neuropatías metabólicas incluyen la neuropatía post herpética, la neuropatía diabética y la neuropatía inducida por fármacos. Las indicaciones de lesiones nerviosas discretas incluyen dolor después de la amputación, dolor de lesiones nerviosas postquirúrgico, y lesiones por atrapamiento de nervios, como dolor de espalda neuropático.

Los canales de sodio dependientes del voltaje (Na_v) desempeñan un papel crítico en la señalización del dolor. Los Na_v son mediadores biológicos clave de la señalización eléctrica ya que son los principales mediadores del movimiento ascendente rápido del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos). La evidencia del papel de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos que surgen de mutaciones en los genes de los canales de sodio, el trabajo preclínico en modelos animales y la farmacología clínica de los agentes moduladores de los canales de sodio conocidos apuntan todos al papel central de los Na_v en la sensación de dolor (Rush, A.M. y T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $NaV1.8$ Sodium Channels*. Mol Interv, 2007. 7(4): p. 192-5); Inglaterra, S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008); Kraft, D. S. y Bannon, A. W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. Curr Opin Pharmacol 8 (1), p. 50-56 (2008). Los Na_v son los mediadores primarios del movimiento ascendente rápido del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos), y por tanto son críticos para el inicio de la señalización en esas células (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Tercera ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que desempeñan los Na_v en el inicio y propagación de señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes de los Na_v pueden prevenir o reducir la señalización neuronal y los canales de Na_v han sido considerados durante mucho tiempo objetivos probables para reducir el dolor en afecciones en las que se observa hiper-excitabilidad (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008)). Se han identificado varios analgésicos clínicamente útiles como inhibidores de los canales de Na_v . También se ha sugerido que los fármacos anestésicos locales, como la lidocaína bloquean el dolor inhibiendo los canales de Na_v , y otros compuestos, como la carbamazepina, la lamotrigina y los antidepresivos tricíclicos que han demostrado ser eficaces para reducir el dolor, actúan mediante la inhibición del canal de sodio (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. Eur J Pain 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., *Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine*. J Membr Biol 222 (2), p. 79-90 (2008)).

45

Los Na_v forman una subfamilia de la superfamilia de los canal iónicos dependientes de voltaje y comprenden 9 isoformas, designadas $NaV1.1$ - $NaV1.9$. Las localizaciones tisulares de las nueve isoformas varían enormemente. El $NaV1.4$ es el canal de sodio primario del músculo esquelético, y el $NaV1.5$ es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Los $NaV1.7$, 1.8 y 1.9 de están principalmente localizados en el sistema nervioso periférico, mientras que los $NaV1.1$, 1.2 , 1.3 y 1.6 son canales neuronales que se encuentran en tanto el sistema nervioso central como el periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintos en los detalles específicos de su comportamiento dependiente del voltaje y cinético (Catterall, W. A., Goldin, A. L., y Waxman, S. G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels*. Pharmacol Rev 57 (4), p. 397 (2005)).

55

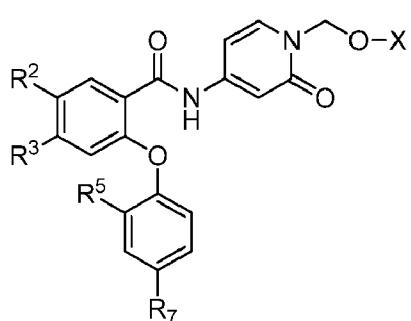
Inmediatamente después de su descubrimiento, se identificaron los canales $NaV1.8$ como posibles objetivos para la analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti, y J.N. Wood, *A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons*. Nature, 1996. 379(6562): p. 257-62). Desde entonces, el $NaV1.8$ ha demostrado ser el portador más significativo de la corriente de sodio que mantiene el disparo del potencial de acción en neuronas DRG pequeñas (Blair, N.T. y B.P. Bean, *Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons*. J Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). El $NaV1.8$ es esencial para el disparo espontáneo en neuronas dañadas, como las que provocan dolor neuropático (Roza, C., et al., *The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $NaV1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice*. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., *A-803467, a potent and selective $NaV1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the*

rat. Proc Natl Acad Sci. U S A, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitatory nerves. Mol Pain, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. Ann Neurol, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. FEBS Lett, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J Biol Chem. 286(46): p. 39836-47). Las neuronas DRG pequeñas donde se expresa el $Na_v1.8$ incluyen los nociceptores críticos para la señalización del dolor. El $Na_v1.8$ es el canal primario que media los potenciales de acción de gran amplitud en neuronas pequeñas de los ganglios de la raíz dorsal (Blair, N.T. y B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). El $Na_v1.8$ es necesario para los potenciales de acción rápida y repetitiva en los nociceptores, y para la actividad espontánea de neuronas dañadas. Choi, J.S. y S.G. Waxman, Physiological interactions between $NaV1.7$ and $NaV1.8$ sodium channels: a computer simulation study. J Neurophysiol. 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, y S.G. Waxman, Contribution of $Na(V)1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J Neurophysiol., 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $NaV1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). In depolarized or damaged DRG neurons, $NaV1.8$ appears to be the primary driver of hyper-excitability (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 103(21): p. 8245-50). En algunos modelos de dolor animal se ha demostrado que los niveles de expresión de ARNm de $NaV1.8$ expresión aumentan en el DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain. 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of $NaV1.7$, $NaV1.8$ and $NaV1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur J Pain, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $NaV1.8$ and $NaV1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett. 512(2): p. 61-6). La WO 2009/049181 y la WO 2009/049183 divulgán compuestos útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes del voltaggio.

El principal inconveniente de los inhibidores de NaV conocidos es su pobre ventana terapéutica, y esto es probablemente una consecuencia de su falta de selectividad a isoformas. Como el NaV1.8 está restringido principalmente a las neuronas que detectan dolor, es poco probable que los bloqueadores de NaV1.8 selectivos induzcan los eventos adversos comunes a los bloqueadores de NaV no selectivos. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de desarrollar antagonistas del canal de N_v adicionales, preferiblemente aquellos que son más selectivos para Nav1.8 y más potentes con estabilidad metabólica aumentada, solubilidad aumentada y con menos efectos secundarios.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



1

en la que, independientemente de cada aparición:

65 R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está

sustituido con 0-6 halógeno;

5 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por O-;

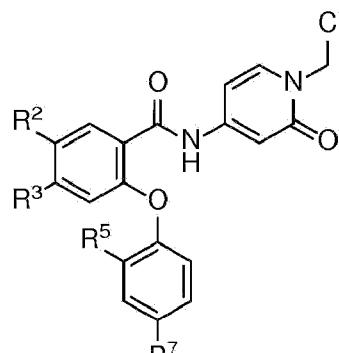
10 R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por O-; y

15 X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁺M⁺, -PO(O-)₂•2M⁺, o -PO(O-)₂•D2⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D2⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable; siempre que R², R³, R⁵, y R⁷ no sean simultáneamente hidrógeno;

20 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

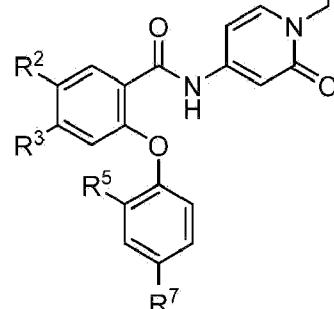
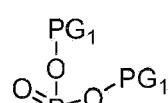
el proceso comprendiendo:

25 (i) tratar un compuesto de fórmula B:



30 B

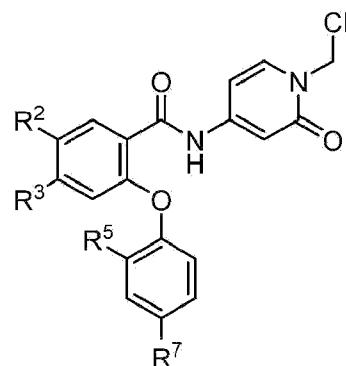
35 con K(PG₁)₂PO₄, (n-Bu)₄NI, DMF, y una base, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula C:



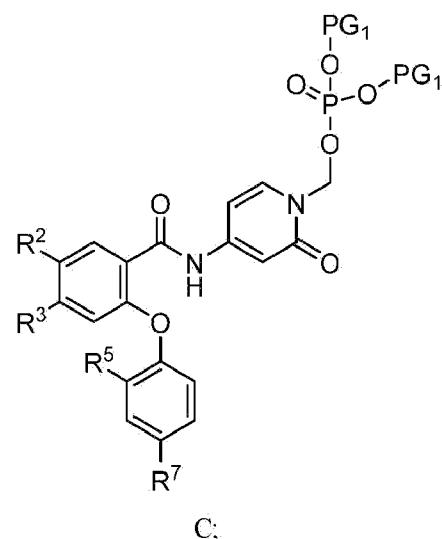
55 C;

60 y tratar el compuesto de fórmula C con HOAc, agua, y CH₃CN, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde X es P(O)(OH)₂, o

65 (ii) tratar un compuesto de fórmula B:

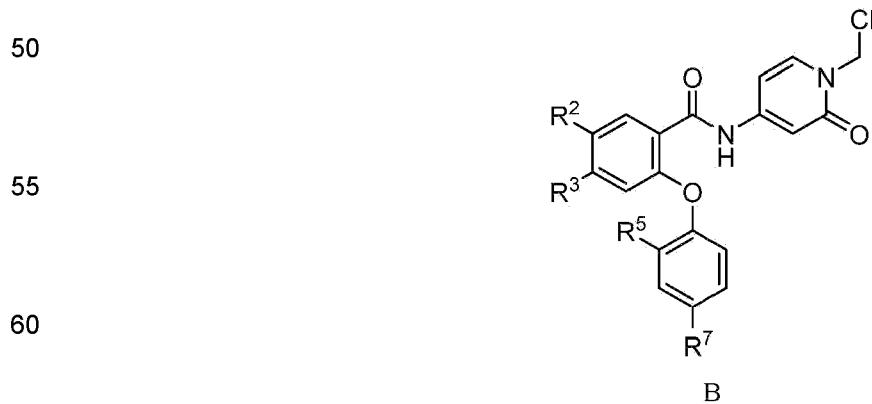


con $K(PG_1)_2PO_4$, $(n\text{-Bu})_4NI$, DMF, y una base, y calentar a una temperatura de $70^\circ C$ para proporcionar un compuesto de fórmula C:



y tratar el compuesto de fórmula C con HOAc, agua, y CH_3CN , y calentar a una temperatura de $70^\circ C$ para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde X es $P(O)(OH)_2$, y adicionalmente tratar el compuesto de fórmula I, en donde X es $P(O)(OH)_2$, con M^+OH^- o $D^{2+}(OH^-)_2$ en 2-MeTHF y a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto de fórmula I, en donde X es $P(O)(OH)(O^-)\cdot M^+$, $P(O)(O^-)2\cdot 2M^+$, o $P(O)(O^-)2\cdot D^{2+}$.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula B:



en donde independientemente en cada aparición

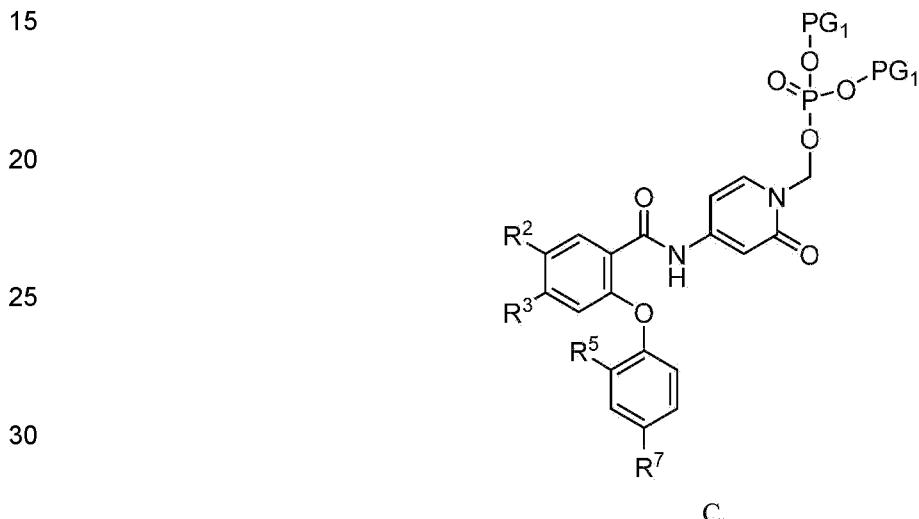
55 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

5 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y

10 R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-;

15 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

La invención se refiere además al compuesto de fórmula C:



35 en donde independientemente en cada aparición

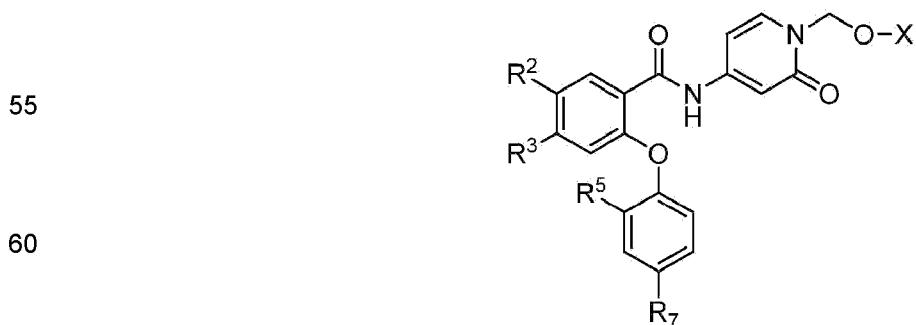
40 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

45 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y

50 R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y PG₁ es trec-butilo;

55 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

55 También se describen en la presente compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos que son útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes del voltaje. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



en donde independientemente en cada aparición

5 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

10 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-;

15 R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-;

X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁺M⁺, -PO(O-)₂•2M⁺, o -PO(O-)₂•D2⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D2⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable;

20 15 siempre que R², R³, R⁵, y R⁷ no sean simultáneamente hidrógeno;

25 La divulgación también se refiere a nuevas formas sólidas de dihidrógeno fosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo ('compuesto 9'). También se describe en la presente la Forma B sólida del compuesto 9, que se caracteriza por una difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende por lo menos tres posiciones pico aproximadas (grados 2 theta [2 θ] ± 0,2) cuando se mide usando radiación CuK_α, seleccionada del grupo que consiste en 4.4, 12.7, 13.3, 14.7, 15.2, 16.4, 18.0, 19.1, 19.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.0, 22.2, 23.5 24.2, 24.8, 26.3, 29.6, 30.1 y 31.3, cuando la XPRD se recoge de aproximadamente 4 a 40 grados dos theta (2 θ). La Forma B sólida también puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo, medido con radiación CuK_α, sustancialmente similar a la Figura 2 y un pico endotérmico que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 210° C medida por calorimetría de barrido diferencial en la que la temperatura se escanea a aproximadamente 10° C por minuto. La presente solicitud también proporciona un método para preparar la Forma B cristalina del compuesto 9 suspendiendo un material sólido del compuesto libre 9 en un sistema solvente que comprende agua, un solvente orgánico o una mezcla de solvente orgánico/agua y aislando el sólido. También se describe en la presente la Forma C amorfica del compuesto 9, que se caracteriza por una difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente similar a la de la Figura 5. En otra realización, la presente invención proporciona una dispersión seca pulverizada de la Forma C amorfica del compuesto 9, que se caracteriza por una difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente similar a la de la Figura 6.

30 35 Además de los compuestos proporcionados en la presente, la presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de fórmula I y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 45 También se describe en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I; un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable; y un agente terapéutico adicional.

También se describe en la presente un método para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones en un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

50 55 También se describe en la presente un método para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones en un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un agente terapéutico adicional.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 65 La Figura 1es un gráfico elipsoide térmico de una molécula independiente de simetría de la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

La Figura 2muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B sólida de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

La Figura 3muestra un termograma DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) de la Forma B sólida de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)metilo.

65 La Figura 4muestra un termograma TGA (análisis gravimétrico térmico) de la Forma B sólida de

dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma C amorf a pura sólida de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)metilo.

La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma C amorf a partir de una dispersión seca por pulverización de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1 (2 H)-il)metilo.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes compuestos de fórmula I son profármacos de sus respectivos compuestos originales. Por tanto, la actividad mostrada tras la administración del profármaco se debe principalmente a la presencia del compuesto original que resulta de la escisión del profármaco.

También se describen en la presente nuevas formas sólidas de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo ("compuesto 9"). También se describe en la presente una forma cristalina libre del compuesto 9 (Forma B). También se describe en la presente un proceso para preparar la Forma B sólida del compuesto 9. También se describe en la presente una forma amorf a del compuesto 9 (Forma C). También se describe en la presente un método para preparar la Forma C amorf a del compuesto 9.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración y la absorción, liberan el fármaco *in vivo* a través de algún proceso metabólico. En general, un profármaco posee menos actividad biológica que su fármaco original. Un profármaco puede también mejorar las propiedades físicas del fármaco original y/o también puede mejorar la eficacia global del fármaco, por ejemplo mediante la reducción de la toxicidad y efectos no deseados de un fármaco controlando su absorción, niveles sanguíneos, distribución metabólica y captación celular.

El término "compuesto original" o "fármaco original" se refiere a la entidad biológicamente activa que se libera mediante la acción enzimática de un proceso metabólico o catabólico, o mediante un proceso químico después de la administración del profármaco. El compuesto original también puede ser el material de partida para la preparación de su profármaco correspondiente.

Los cationes monovalentes definidos por M^+ incluyen amonio (por ejemplo, $N(R^9)_4$, en donde R^9 es H o alquilo C₁-C₄), iones de metales alcalinos como iones de sodio, litio y potasio, iones de diciclohexilamina, e iones de N-metil-D-glucamina. Los cationes divalentes definidos por D^{2+} incluyen iones de metales alcalinotérreos como iones de calcio y magnesio, así como iones de aluminio divalentes. También se incluyen cationes de aminoácidos como iones monovalentes o divalentes de arginina, lisina, ornitina, y demás. Si M^+ es un cation monovalente, se reconoce que si está presente la definición $2M^+$, cada uno de M^+ puede ser el mismo o diferente. Además, se reconoce de manera similar que, si la definición $2M^+$ está presente, puede estar presente en su lugar un cation divalente D^{2+} . Además, los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo; diamil sulfatos; haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuro de bencilo y otros.

Los profármacos y formas sólidas de la divulgación se caracterizan por una solubilidad acuosa inesperadamente alta. Esta solubilidad facilita la administración de dosis más altas del profármaco, dando como resultado una mayor carga de fármaco por dosificación unitaria.

Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a edición. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 , y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a edición, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como reconocerá un experto en la técnica, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40° C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante por lo menos una semana.

El término "alquilo", como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal (es

decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. Los grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilo lineal o ramificado, y sustituido o no sustituido.

5 El término "halógeno" o "halo" como se usa en la presente, significa F, Cl, Br o I.

La frase "hasta", como se usa en la presente, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor al número que sigue a la frase. Por ejemplo, "hasta 4" significa cualquiera de 0, 1, 2, 3 y 4.

10 Dentro de una definición de un término como, por ejemplo, R⁷ cuando una unidad de CH₂ o, indistintamente, unidad de metileno puede reemplazarse por -O-, se pretende que incluya cualquier unidad de CH₂, incluyendo un CH₂ dentro de un grupo metilo terminal. Por ejemplo, CH₂CH₂CH₂OH está dentro de la definición de alquilo C₁-C₆ en el que hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por-O- porque la unidad de CH₂ del grupo metilo terminal ha sido reemplazada por-O-.

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

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

40 En una realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido por 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es H, Cl o CF₃.

45 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

50 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ está reemplazado por-O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃.

55 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en donde dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ están reemplazadas por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃.

60 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O-M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o-PO(O⁻)₂•D²⁺, M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

- 5 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ y M^+ es Li^+ . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ y M^+ es Na^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ y M^+ es K^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es un grupo CH₃. En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$ y M^+ es Li^+ . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$ y M^+ es Na^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$ y M^+ es K^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es un grupo CH₃.
- 10 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Ca^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Ba^{2+} .
- 15 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.
- 20 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R² es Cl, R³ es Cl, R⁵ es OCH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.
- 25 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R² es Cl, R³ es Cl, R⁵ es OCH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄.
- 30 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R² es Cl, R³ es Cl, R⁵ es OCH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄.
- 35 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₂CF₃, R⁵ es OCH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄.
- 40 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.
- 45 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet 2\text{M}^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ . En otra realización, M^+ es Li^+ . En otra realización más, M^+ es Na^+ .
- 50 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Ca^{2+} .
- 55 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en las que R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.
- 60 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\bullet \text{D}^{2+}$ y D^{2+} es Ca^{2+} .
- 65 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R³ es Cl, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es Cl, R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(O^-)_2 \bullet 2M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

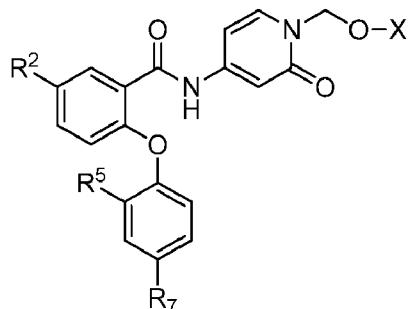
5 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es Cl, R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

10 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es CF_3 , R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)_2$.

15 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es CF_3 , R^7 es F, X es $-PO(O^-)_2 \bullet 2M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ . En otra realización, M^+ es Li^+ . En otra realización más, M^+ es Na^+ .

20 En otra realización, la invención presenta un proceso para preparar un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es CF_3 , R^7 es F, X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Ca^{2+} .

25 También se describe en la presente un compuesto de fórmula I-A



30 35 I-A

en la que, independientemente de cada aparición:

40 45 R^2 es halógeno, o alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno;

50 55 R^5 es halógeno, OH, o alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 puede reemplazadas con

60 65 R^7 es halógeno, o alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar reemplazadas con y

70 X es $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \bullet 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$; M^+ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D^{2+} es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

75 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es Cl o CF_3 .

80 85 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en donde una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 está reemplazada con $-O-$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es OH. En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es F, Cl, CH_3 , OCH_3 , OH o OCF_3 .

90 95 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en donde dos unidades de CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 están reemplazadas por $-O-$. En otra realización, R^7 es OCH_3 . En otra realización, R^7 es OCF_3 . En otra realización,

5 R⁷ es F, OCH₃ o OCF₃.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O-M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺ en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.

10 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es Cl, OCH₃ o CH₃ y R⁷ es F. En una realización, R² es CF₃, R⁵ es Cl y R⁷ es F. En otra realización, R² es CF₃, R⁵ es OCH₃ y R⁷ es F. En otra realización, R² es CF₃, R⁵ es CH₃ y R⁷ es F.

15 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es Cl, OCH₃ o CH₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂. En una realización, R² es CF₃, R⁵ es Cl, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂. En otra realización, R² es CF₃, R⁵ es OCH₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂. En otra realización, R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂.

20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O-M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.

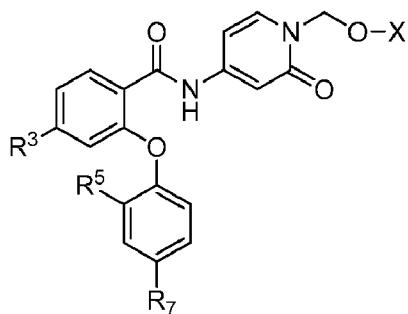
40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂.

45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂.

50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺. En otra realización, M⁺ es Li⁺. En otra realización más, M⁺ es Na⁺.

55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-A y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺.

60 En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-B



en la que, independientemente de cada aparición:

- 5 R^3 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;
- 10 5 R^5 es halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con
- 15 10 5 R^7 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con y
- 20 10 X X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.
- 25 15 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es CF₃. En otra realización, R^3 es CF₂CF₃.
- 30 20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R^5 es CH₃. En otra realización, R^5 es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en donde una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ está reemplazada con -O-. En otra realización, R^5 es OCH₃. En otra realización, R^5 es OH. En otra realización, R^5 es OCF₃.
- 35 25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en donde dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ están reemplazadas por -O-. En otra realización, R^7 es OCH₃. En otra realización, R^7 es OCF₃.
- 40 30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde X es X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺; -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺; en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.
- 45 35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF₃, R^5 es F o CH₃ y R^7 es F. En una realización, R^3 es Cl, R^5 es CH₃ y R^7 es F. En otra realización, R^3 es CF₂CF₃, R^5 es OCH₃ y R^7 es F.
- 50 40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF₃, R^5 es F o CH₃, R^7 es F y X es -PO(OH)₂. En una realización, R^3 es Cl, R^5 es CH₃, R^7 es F y X es -PO(OH)₂. En otra realización, R^3 es CF₂CF₃, R^5 es OCH₃, R^7 es F y X es -PO(OH)₂.
- 55 45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.
- 60 50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, X es donde X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.
- 65 55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.
- 70 60 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.
- 75 65 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺.
- 80 70 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₂CF₃, R^5 es OCH₃, R^7 es F y X es -PO(OH)₂.
- 85 75 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₂CF₃, R^5 es OCH₃, R^7 es F y X es -PO(OH)₂.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF_2CF_3 , R^5 es OCH_3 , R^7 es F y X es $-PO(O^-)_2^2M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

5 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF_2CF_3 , R^5 es OCH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF_3 , R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)_2$.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF_3 , R^5 es CH_3 , R^7 es F , X es $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ . En otra realización, M^+ es Li^+ . En otra realización más, M^+ es Na^+ .

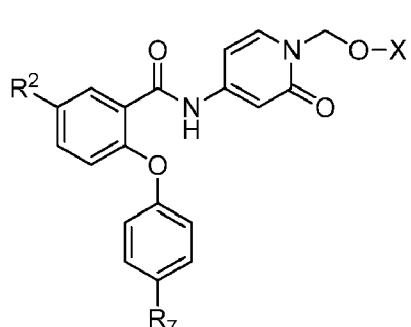
15 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es CF_3 , R^5 es CH_3 , R^7 es F , X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$ y D^{2+} es Ca^{2+} .

20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B, y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es Cl, R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)_2$.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es Cl, R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(O^-)_2^2M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es Cl, R^5 es CH_3 , R^7 es F y X es $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 .

30 [View all posts by Michaela M. on this site](#) [View this comment on the original post](#)



16

en la que, independientemente de cada aparición:

en la que, independientemente de cada aparición.

R^7 es halógeno, o alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, y en donde

55 X es $\text{PO}(\text{OH})_2\text{-PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $\text{-PO}(\text{O}^-)_2\text{-2M}^+$, o $\text{-PO}(\text{O}^-)_2\text{-D}^{2+}$; M^+ es un catión monovalente farmacéuticamente

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R^7 es halógeno. En una realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es alquilo C_1-C_6 en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógenos y en donde hasta dos unidades de CH_2 no adyacentes de dicho

alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-. En una realización, R⁷ es OCF₃.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺; en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃ y R⁷ es F o OCF₃.

10 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁷ es F o OCF₃ y X es -PO(OH)₂.

15 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.

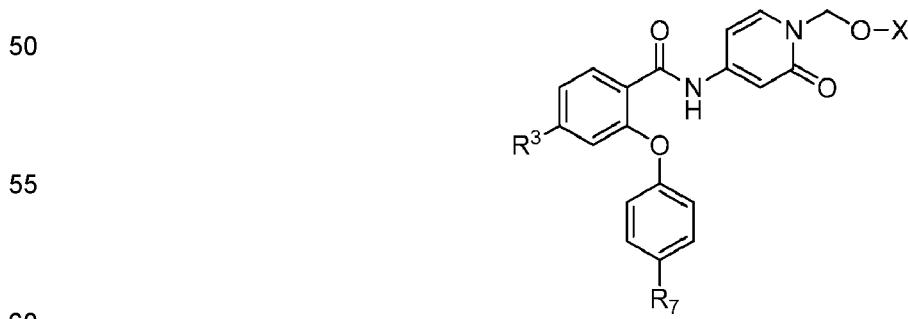
35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂.

En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁵ es CH₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂.

40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁷ es F, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺. En otra realización, M⁺ es Li⁺. En otra realización más, M⁺ es Na⁺.

45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en donde R² es CF₃, R⁷ es F, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-D



5 R^3 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

10 R^7 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con -O-; y

15 X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde R es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde R⁷ es halógeno. En una realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas con -O-. En una realización, R⁷ es OCF₃.

30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M o -PO(O⁻)₂•D²⁺ en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.

35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₃ y R⁷ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃ y R⁷ es F.

40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde R³ es CF₃, R⁷ es CF₃ y X es -PO(OH)₂. En otra realización, R³ es CF₂CF₃, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂.

45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

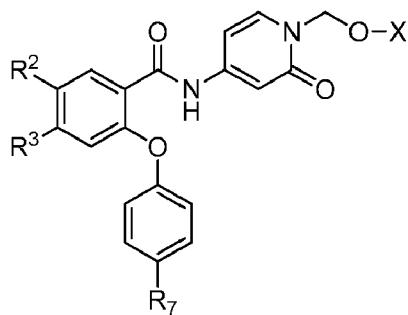
50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

60 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.

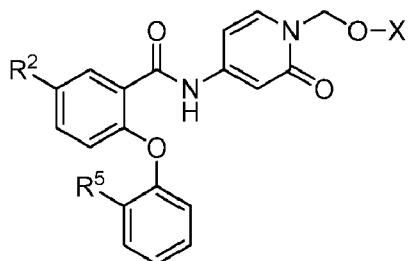
65 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂.

70 En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-E



en la que, independientemente de cada aparición:

- 5 R^2 y R^3 son independientemente halógeno, o alquilo C₁-C₆ el donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;
- 10 R^7 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con -O-; y
- 15 X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.
- 20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl.
- 25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl.
- 30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde R⁷ es halógeno. En una realización, R⁷ es F.
- 35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺ en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.
- 40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde R² y R³ son Cl y R⁷ es F.
- 45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde R² y R³ son Cl, R⁷ es F y X es -PO(OH)₂.
- 50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.
- 55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.
- 60 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.
- 65 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.



I-F

15 en la que, independientemente de cada aparición:

R² es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;
 R⁵ es halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con -O-; y
 X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde R² es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃.

30 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde R⁵ es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con -O-. En una realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es OCF₃.

35 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺ en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.

40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O-M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

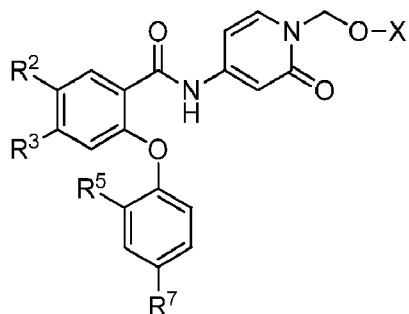
45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O-M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en el que cada R⁹ es un CH₃ grupo.

50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•2M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. En una realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Mg²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ca²⁺. En otra realización, X es -PO(O⁻)₂•D²⁺ y D²⁺ es Ba²⁺.

60 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-G



I-G

15

en la que, independientemente de cada aparición:

20 R^2 y R^3 son independientemente halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

25 R^5 es halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas con-O⁻;

30 R^7 es halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas con-O⁻; y

35 X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl.

45 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl.

50 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es alquilo C₁-C₆. En otra realización, R^5 es CH₃. En otra realización, R^5 es alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en donde una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ está reemplazada con -O-. En otra realización, R^5 es OCH₃. En otra realización, R^5 es OH. En otra realización, R^5 es OCF₃.

55 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^7 es halógeno. En una realización, R^7 es F.

60 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺; -PO(O⁻)₂•2M⁺ o -PO(O⁻)₂•D²⁺; en donde M⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺ y en donde D²⁺ es Mg²⁺ o Ca²⁺.

65 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^2 y R^3 son Cl, R^5 es OCH₃ y R^7 es F.

70 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R^2 y R^3 son Cl, R^7 es F, R^5 es OCH₃ y X es -PO(OH)₂.

75 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺; o-PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ es Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ y D²⁺ es Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

80 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Li⁺. En una realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es Na⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es K⁺. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es -PO(OH)O⁻M⁺ y M⁺ es N(R⁹)₄⁺; en donde cada R⁹ es un grupo CH₃.

85 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes,

en donde X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$ y M^+ es Li^+ . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$ y M^+ es Na^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$ y M^+ es K^+ . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$ y M^+ es $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; en donde cada R^9 es un grupo CH_3 .

5 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•D}^{2+}$ y D²⁺ es Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . En una realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•D}^{2+}$ y D²⁺ es Mg^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•D}^{2+}$ y D²⁺ es Ca^{2+} . En otra realización, X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•D}^{2+}$ y D²⁺ es Ba^{2+} .

10 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde X es $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

15 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R² es Cl, R³ es Cl, R⁵ es OCH_3 , R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{•}2\text{M}^+$, M⁺ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄.

20 En otra realización, la divulgación presenta un compuesto de fórmula I-G y las definiciones concomitantes, en donde R² es Cl, R³ es Cl, R⁵ es OCH_3 , R⁷ es F y X es $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, M⁺ es Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ en donde cada R⁹ es independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄.

25 En otra realización, la divulgación presenta una forma sólida de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina libre del compuesto 9.

30 En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

35 En otra realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende por lo menos tres posiciones de pico aproximadas (grados 2 theta $\pm 0,2$) cuando se mide usando radiación Cu K_α, seleccionada del grupo que consiste en 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 y 31,3, cuando el XRPD se recoge de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 grados 2 theta (2 θ).

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende por lo menos tres posiciones de pico aproximadas (grados 2 theta $\pm 0,2$) cuando se mide usando radiación Cu K_α, seleccionada del grupo que consiste en 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 y 30,1, cuando el XRPD se recoge de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 grados 2 theta (2 θ).

45 En otra realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo, medido por radiación Cu K_α, sustancialmente similar a la Figura 2.

50 En otra realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo, caracterizado además por un pico endotérmico que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 210° C, medida por calorimetría de barrido diferencial en la que la temperatura se escanea a aproximadamente 10° C por minuto.

55 En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar la Forma B sólida del compuesto 9.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar la Forma B cristalina del compuesto 9.

60 En una realización del proceso, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente orgánico, una mezcla de solventes orgánicos o una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura adecuada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido.

65 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto

9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con agua a una temperatura adecuada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido.

5 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente alcohólico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En otra realización, el solvente alcohólico comprende metanol, etanol o isopropanol.

10 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente de éster orgánico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En una realización, el solvente de éster orgánico comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.

15 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente orgánico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En una realización, el solvente orgánico comprende acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano o metil-etyl-cetona.

20 En otra realización, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua, acetona/agua o alcohol/agua. En una realización, el alcohol de la mezcla de alcohol/agua comprende metanol, etanol o isopropanol.

25 En otra realización, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido.

30 En otra realización, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura elevada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En otra realización, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a reflujo, agitando durante hasta 24 horas y aislando el sólido. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua, acetona/agua o alcohol/agua. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende acetona/agua. En otra realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua.

40 En otra realización, puede prepararse una Forma B sólida sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino exponiendo el compuesto a condiciones atmosféricas durante hasta 4 semanas y aislando el sólido.

45 En una realización del proceso, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente orgánico, una mezcla de solventes orgánicos o una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura adecuada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido cristalino.

50 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con agua a una temperatura adecuada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido cristalino.

55 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente alcohólico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido cristalino. En otra realización, el solvente alcohólico comprende metanol, etanol o isopropanol.

60 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente de éster orgánico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido cristalino. En una realización, el solvente de éster orgánico comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.

65 En otra realización del proceso, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorfo o cristalino poniendo en contacto el compuesto con un solvente orgánico a temperatura ambiente, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido cristalino. En una realización, el solvente orgánico comprende acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano o metil etil cetona.

5 En otra realización, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura ambiente, agitando durante 4 semanas y aislando el sólido cristalino. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua, acetona/agua o alcohol/agua. En una realización, el alcohol de la mezcla de alcohol/agua comprende, metanol, etanol o isopropanol.

10 En otra realización, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura ambiente, agitando durante 4 semanas y aislando el sólido cristalino. .

15 En otra realización, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura elevada, agitando durante hasta 4 semanas y aislando el sólido. En otra realización, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino poniendo en contacto el compuesto con una mezcla de un solvente orgánico y agua a reflujo, agitando durante hasta 24 horas y aislando el sólido cristalino. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua, acetona/agua o alcohol/agua. En una realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende acetona/agua. En otra realización, la mezcla de solvente orgánico/agua comprende THF/agua.

20 En otra realización, puede prepararse una Forma B cristalina sustancialmente pura del compuesto 9 a partir del compuesto 9 amorf o cristalino exponiendo el compuesto a condiciones atmosféricas durante hasta 4 semanas y aislando el sólido.

25 La forma cristalina B del compuesto 9 puede identificarse mediante una endoterma amplia a aproximadamente 214° C, seguido de un pico exotérmico a aproximadamente 217° C. El pico endotérmico tiene una temperatura de inicio de 210° C. Una persona experta en la técnica reconocerá que las temperaturas pico y de inicio de la endoterma y las endotermas pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales. La Forma B cristalina del compuesto 9 también puede identificarse mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo esencialmente como se muestra en la Tabla 1 y la Figura 2 en donde los patrones de XRPD se midieron usando un difractómetro de polvo equipado con una fuente de tubo de rayos X de Cu. La muestra se ilumina con radiación Cu K_{α1} y los datos de XRPD se recogieron de aproximadamente 4 a aproximadamente 40° 2 theta (2θ). Una persona experta en la técnica reconocerá que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar significativamente dependiendo de la orientación de la muestra bajo prueba y del tipo y configuración del instrumento usado, de tal manera que las intensidades en las trazas de XRPD incluidas en la presente sean de tal extensión ilustrativa y no se pretende que se usen para comparaciones absolutas.

30 La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B cristalina del compuesto 9 recogida de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 grados 2θ. Los picos correspondientes al patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene una intensidad relativa mayor o igual al 5% se enumeran en la Tabla 1.

35 40 La Figura 3 muestra un termograma de DSC de la Forma B cristalina del compuesto 9 que muestra un pico endotérmico amplio a aproximadamente 214° C seguido de un pico exotérmico a aproximadamente 217° C. El pico endotérmico tiene una temperatura de inicio de 210° C. Un experto en la técnica reconocerá que las temperaturas pico y de inicio de las endotermas pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales. Los datos en la Figura 3 se recogieron de la siguiente manera: se pesó una muestra de aproximadamente 1-2 mg en una bandeja de aluminio que se engarzó usando tapas con cualquiera de las tapas de un orificio de pasador. La muestra de DSC se escaneó de 25° C hasta las temperaturas indicadas en los gráficos a una velocidad de calentamiento de 10° C/min con 50 ml/min de flujo de nitrógeno. Las muestras ejecutadas bajo DSC modulado (MDSC) se modulan + y -1° C cada 60 segundos con tasas de incremento gradual de 2 o 3° C/min. Se recogieron los datos y se analizaron por TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE)

45 50 La Figura 4 es un termograma TGA (análisis gravimétrico térmico) de la Forma B cristalina del compuesto 9 que muestra una pérdida de peso inicial a aproximadamente 218° C y escaneado de temperatura ambiente hasta aproximadamente 300° C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

55 En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma B sólida de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

60 En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.

65 En otra realización, la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo se caracteriza mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende por lo menos tres posiciones de pico aproximadas (grados 2 theta [2θ] ± 0,2) cuando se mide usando radiación de Cu K_α, seleccionada del grupo que consiste de 4,4, 12,7, 13,3, 14,7 , 15,2, 16,4, 18,0,

19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 y 31,3, cuando el XPRD se recoge de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 grados 2 theta (2 θ)

- 5 En otra realización, la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo se caracteriza mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo (XPRD) que comprende por lo menos tres posiciones de pico aproximadas (grados 2 theta \pm 0,2) cuando se mide usando radiación de Cu K α , seleccionada del grupo que consiste en 4,4, 16,4, 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 , 29,6 y 30,1 cuando el XPRD se recoge de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 grados 2 θ .
- 10 En otra realización, la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo se caracteriza mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo, medido usando radiación Cu K α , sustancialmente similar a la Figura 2.
- 15 En otra realización, la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo se caracteriza además por un pico endotérmico que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 210° C medida por calorimetría de barrido diferencial en la que la temperatura se escanea a 2-3° C por minuto.
- 20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma B cristalina del compuesto 9 que comprende suspender un material sólido de la forma libre en un sistema solvente que comprende uno o más solventes orgánicos o una mezcla de uno o más solventes orgánicos y agua y aislar el sólido.
- 25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar la Forma B sólida del compuesto 9, que comprende poner en contacto el compuesto 9 con agua, un solvente orgánico, una mezcla de solventes orgánicos o una mezcla de un solvente orgánico y agua a una temperatura adecuada, agitar durante hasta 4 semanas y aislar el sólido.
- 30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar la Forma B cristalina del compuesto 9, que comprende la cristalización directa de una mezcla de la reacción con o sin siembra con la Forma B. En una realización, la cristalización directa procede de un paso de desprotección final en el que el compuesto 20 se calienta a una temperatura adecuada en una mezcla de solventes adecuada con un reactivo ácido adecuado durante un período de tiempo adecuado. En una realización, la mezcla de solventes orgánicos adecuada es agua y acetonitrilo, el reactivo ácido adecuado es ácido acético, la temperatura adecuada está entre 50° C y 100° C y el tiempo adecuado está entre 10 y 240 minutos.
- 35 En una realización, el proceso de cristalización directa comprende tratar [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxy)-4-(trifluorometil)benzoi]amino]-2-oxo-1-piridil]metilfosfato de di-terc-butilo (123,2 g, 196 mmol) en un matraz de 3 litros con acetonitrilo (1,23 l), ácido acético (616 ml) agua (616 ml) y calentar con agitación a 70° C durante 1,1 horas, luego tratar la mezcla con unos pocos cristales de siembra de la Forma B de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo, dejar que la mezcla se agite a 70° C hasta que se vuelva turbia, luego apagar el calor y permitir que la mezcla se enfrie a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, los sólidos cristalinos se recogieron por filtración y se secaron en un horno de vacío a peso constante para dar 84,0 gramos de la Forma B cristalina de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo.
- 40 En otra realización, la Forma B cristalina es química y físicamente estable durante por lo menos un mes a 5° C/seco, 40° C/seco, 25° C con humedad relativa de hasta el 60%; y 40° C con humedad relativa de hasta el 75%. En otra realización, la Forma B cristalina es química y físicamente estable durante por lo menos tres meses en todas las condiciones incluyendo , pero no limitadas a platos abiertos a 40° C, 40° C con una humedad relativa de hasta el 75%, 25° C con relativa humedad de hasta el 60% y plato cerrado a 5° C con un desecador. Química y físicamente estable significa que no se observaron cambios en la difracción de polvo de rayos X y los perfiles de impurezas de HPLC (por ejemplo, menos del 0,2% de varianza) y no se observaron cambios en el aspecto físico de las muestras.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Tabla 1. Picos de patrón de XRPD para la Forma cristalina B de dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1 (2H-il)metilo

Pico Nº	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	4.43	13.6
2	12.74	2.3
3	13.29	4.5
4	14.70	1.9
5	15.19	8.6
6	16.42	13.9
7	17.99	5.3
8	19.12	10.4
9	19.34	15.8
10	19.85	8.8
11	20.19	11.1
12	20.45	12.3
13	21.03	11.2
14	22.20	100.0
15	23.52	30.6
16	24.21	11.5
17	24.81	11.7
18	26.33	21.2
19	29.59	13.1
20	30.05	15.8
21	31.28	10.5

En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma C amorfa de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H-il)metilo.

En otra realización, la Forma C amorfa del compuesto 9 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XPRD) que usa radiación Cu K_α, caracterizada por un halo amplio sin un pico de difracción discernible.

En otra realización más, la presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma C amorfa del compuesto 9 que comprende secar por pulverización una solución del compuesto 9 con o sin copolímero.

En una realización, la presente solicitud proporciona un proceso para preparar la Forma C sólida del compuesto 9. En algunas realizaciones, el material amorfó se recoge después de precipitarse de un solvente o de una solución después de concentrar la solución evaporando parte del solvente, por ejemplo, usando un evaporador rotatorio. Alternativamente, añadir un segundo solvente a la mezcla puede precipitar la Forma C.

El compuesto 9 puede convertirse a la Forma C sólida amorfá usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. El compuesto 9 amorfó puede caracterizarse por la ausencia de un patrón de difracción característico de una forma cristalina. La difracción de rayos X de polvo de una Forma C parcialmente amorfá aún puede carecer de características características de una forma cristalina debido a que los picos de difracción de la parte cristalina de la muestra pueden ser demasiado débiles para ser observables sobre el ruido. La Figura 5 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de una Forma X amorfá del compuesto 9.

En una realización, la Forma C amorfa del compuesto 9 puede prepararse mediante secado por pulverización de una solución del compuesto en un solvente apropiado. El secado por pulverización es bien conocido en la técnica y se usa a menudo para secar materiales térmicamente sensibles como fármacos. El secado por pulverización también proporciona una distribución de partículas consistente que puede reproducirse bastante bien. Puede usarse cualquier gas para secar el polvo, aunque se usa comúnmente aire. Si el material es sensible al aire, se puede usar un gas inerte, como nitrógeno o argón. Cualquier método que convierta una solución, lechada, suspensión o una emulsión del compuesto para producir un polvo sólido puede ser adecuado para la Forma C amorfa del compuesto 9.

En una realización, una solución del compuesto 9 en un solvente polar puede secarse por pulverización usando un secador de nanopulverización equipado con un condensador. La temperatura de entrada puede

mantenerse entre 70-120° C.

5 Debe entenderse que la forma cristalina B del compuesto 9 y amorfá Forma C sólida del compuesto 9, además de tener el XRPD, DSC, TGA y otras características descritas en la presente, pueden también poseer otras características no descritas como ,pero no limitadas a, la presencia de agua o una o más moléculas de solvente.

10 **Difracción de rayos X de polvo (XRPD):** Las mediciones de difracción de rayos X de polvo se realizaron usando el difractómetro X-pert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente estaba compuesta por una ranura de divergencia variable para garantizar una longitud iluminada constante en la muestra y sobre el lado del haz difractado; se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2,12 grados 2 theta medida en un modo de escaneo. La muestra de polvo se empaquetó en el área indentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó un centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4-40 grados 2 theta (2 θ) con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5s.

15 **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC):**

20 La DSC se realizó en una muestra del material usando un calorímetro de barrido diferencial Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesó una muestra de aproximadamente 1-2 mg en una bandeja de aluminio que se engarzó usando tapas con cualquiera de las tapas de orificios de pasador. Las muestras de DSC se escanearon de 25° C hasta las temperaturas indicadas en los gráficos a una velocidad de calentamiento de 10° C/min con 50 ml/min de flujo de nitrógeno. Las muestras que se ejecutan bajo DSC modulada (MDSC) se modularon + y -1° C cada 60 s con velocidades de incrementos graduales de 2 o 3° C/min. Los datos se recogieron y analizaron mediante TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

25 **Análisis Termogravimétrico (TGA):**

30 Se usó un analizador termogravimétrico, Modelo Discovery TGA (TA Instruments, New Castle, DE) para la medición de TGA. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 2-5 mg desde la temperatura ambiente hasta las temperaturas indicadas en los gráficos a una velocidad de calentamiento de 10° C/min. Los datos se recogieron y analizaron mediante el software TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

35 Los nombres de los compuestos en la presente invención se generaron usando ChemBioDrawUltra versión 12.0 de Cambridge Soft/Chem Office 2010.

40

45

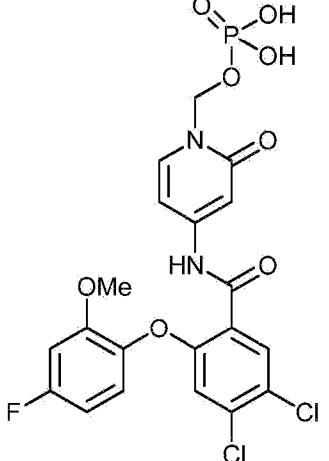
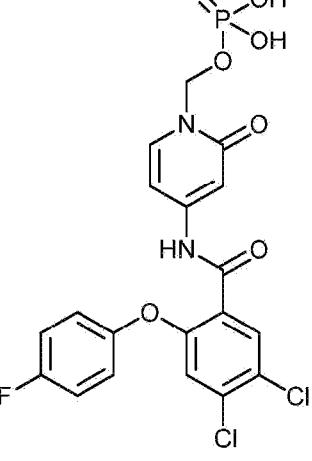
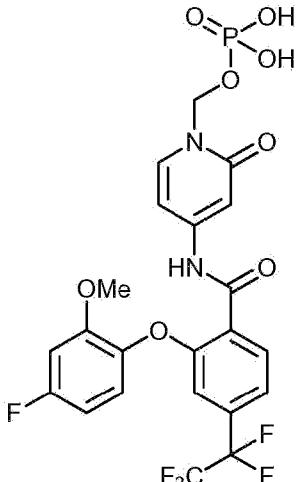
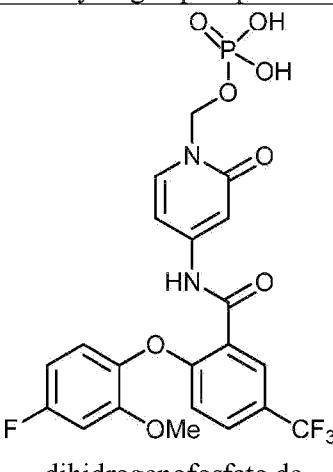
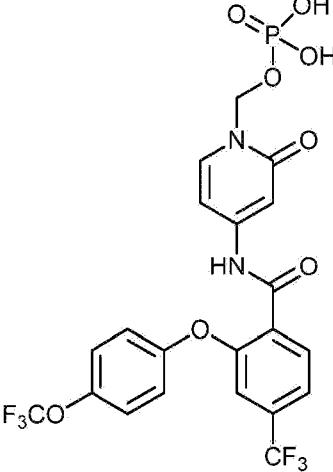
50

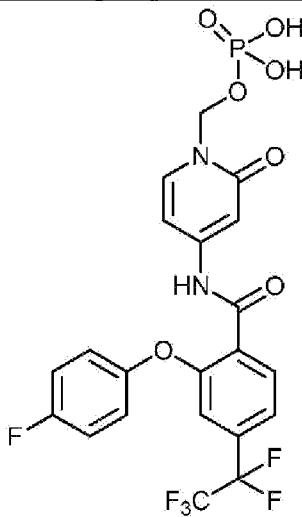
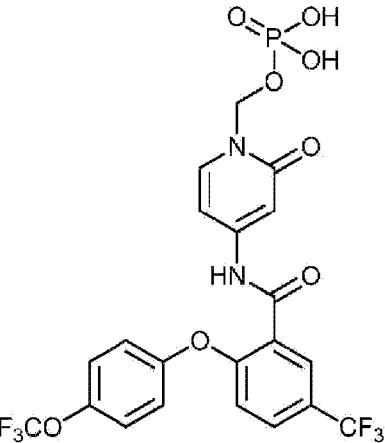
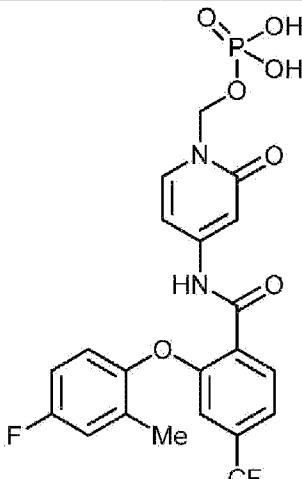
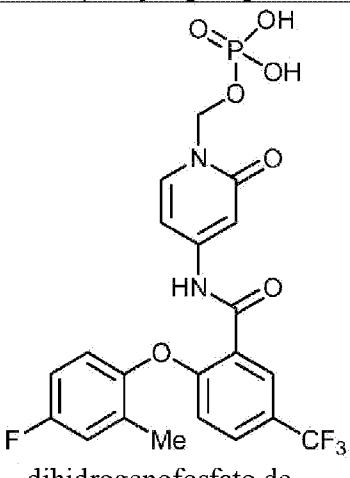
55

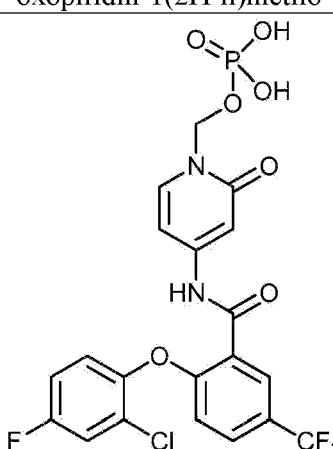
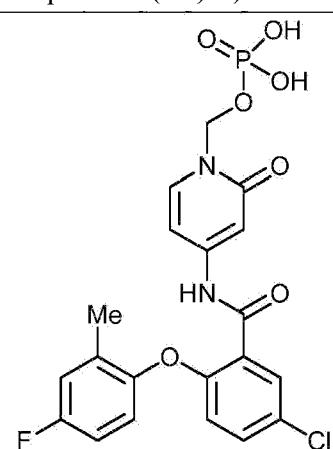
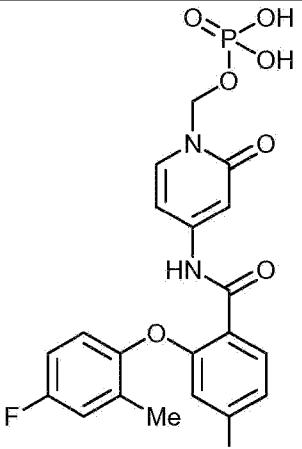
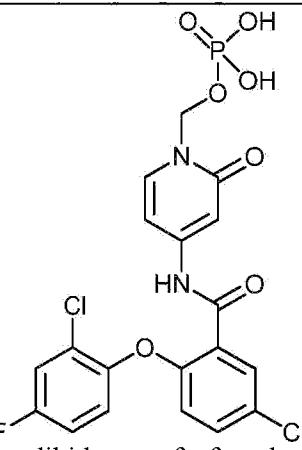
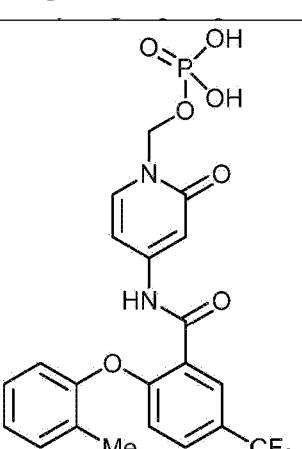
60

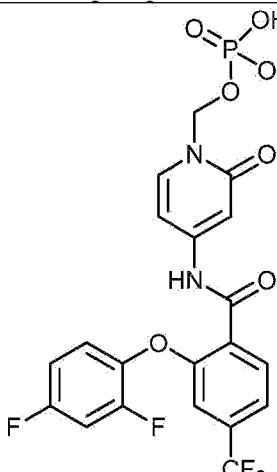
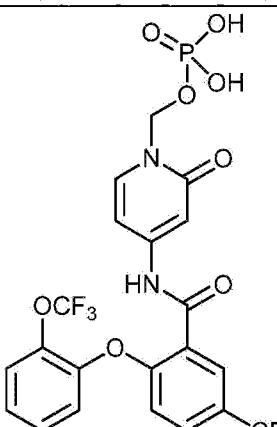
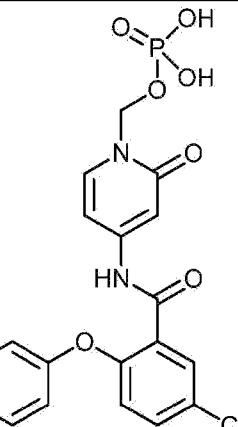
65

Tabla 2 Números, Estructuras y Nombres Químicos de los Compuestos

1	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)methyl</p>	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)methyl</p>
2	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-4-(perfluoroethyl)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)methyl</p>	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-5-(trifluoromethyl)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)methyl</p>
5		

	dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-4- trifluorometoxi)fenoxi-4 (trifluorometil)benzamido)piridin -1(2H)-il)metilo	
5		
6	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluorofenoxy)-4- (perfluorooctil)benzamido)-2- oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>	
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		
8	 <p>dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(4- trifluorometoxi)benzamido)piridin -1(2H)-il)metilo</p>	
9	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-(trifluoromethyl)benzamido)-2- oxypyridin-1(2H)-il)metilo</p>	
10	 <p>dihidrogenofosfato de</p>	

		(4-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H-il)metilo
5	11	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>
10		
15		
20		
25	12	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65	13	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(4-cloro-2-(4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>
70	14	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(5-cloro-2-(2-chloro-4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>
75	15	 <p>dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(o-toliloxi)-5-</p>

	(trifluorometil)benzamida)piridin-1(2H)-il)metilo	
16	 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>	
17	 <p>dihidrogenofosfato de (trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamido)piridin-1(2H)-il)metilo</p>	
18		 <p>dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluorofenoxy)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxipiridin-1(2H)-il)metilo</p>

- 50 En una realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-4-(perfluoroethyl)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)piridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluorofenoxy)-4-(perfluoroethyl)benzamido)-2-

oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamido)piridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamido)piridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (2-oxo-4-(2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamido)piridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluorofenoxy)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Composiciones, Usos, Formulación, Administración y Agentes Adicionales

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se trata en la presente, la divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de los canales de sodio dependientes del voltaje, y por tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero no están limitadas a dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca. Por consiguiente, en otro aspecto de la divulgación, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en la presente, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica de esta divulgación que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta divulgación o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Como se usa en la presente, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un canal de sodio dependiente del voltaje.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables

son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-ethanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, esteearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $\text{N}^+(\text{alquilo C}_{1-4})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos divulgados en la presente. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se describe en la presente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en la presente, incluyen cualquiera y todos los solventes, diluyentes u otro vehículos líquidos, agentes de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1980) divulga varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la divulgación, como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso sea dentro del alcance de esta divulgación. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, esteearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias de tamponamiento como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles como lauril sulfato de sodio y esteearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En otro aspecto, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula I y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

55 *Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables*

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

En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor en el intestino, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto al sujeto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.

- En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en donde el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad intestinal inflamatorio, dolor de enfermedad de Crohn o dolor de cistitis intersticial en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 5 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en donde el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor posterior a la amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia con fármacos, neuralgia inducida por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral, dolor por lesión posterior a la médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea del trigémino autonómica en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 10 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en donde el dolor musculoesquelético comprende dolor por osteoartritis, dolor de espalda, dolor frío, dolor por quemaduras o dolor dental en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 15 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor o vulvodinia por artritis reumatoide en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 20 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 25 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 30 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende dolor por artritis reumatoide en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 35 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto con tos patológica en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 40 En otro aspecto más, la divulgación presenta un método en el que el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados concurrentemente con, antes o después del tratamiento con una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 45 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente del voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente del voltaje es $Na_v1.8$.
- 50 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente del voltaje en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es $Na_v1.8$.
- 55 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor severo, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, apoplejía, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.
- 60 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor
- 65 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor

por cáncer de fémur, dolor óseo crónico no maligno, artritis reumatoide, osteoartritis, estenosis espinal, dolor lumbar neuropático, síndrome de dolor miofascial, fibromialgia, dolor de la articulación temporomandibular, dolor visceral crónico, dolor abdominal, dolor pancreático, dolor por SII, dolor de cabeza crónico y agudo; migraña, cefalea tensional, cefaleas en racimo, dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada al VIH, neuralgia del trigémino, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía sensorial hereditaria, lesión del nervio periférico, neuromas dolorosos, descargas distales y proximales ectópicas; radiculopatía, dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor neuropático inducido por radioterapia, dolor post-mastectomía, dolor central, dolor de lesión de médula espinal, dolor post-apoplejía, dolor talámico, síndrome de dolor regional complejo, dolor fantasma, dolor intratable, dolor agudo, dolor postoperatorio agudo, dolor musculoesquelético agudo, dolor en las articulaciones, dolor lumbar mecánico, dolor en el cuello, tendinitis, dolor por lesiones, dolor por ejercicio, dolor visceral agudo, pielonefritis, apendicitis, coleistitis, obstrucción intestinal, hernias, dolor en el pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor del parto; dolor por cesárea, dolor inflamatorio agudo, dolor por quemadura, dolor por trauma, dolor intermitente agudo, endometriosis, dolor por herpes zóster agudo, anemia falciforme, pancreatitis aguda, dolor irruptivo, dolor orofacial, dolor sinusitis, dolor dental, dolor por esclerosis múltiple (MS), dolor en la depresión, dolor de la lepra, dolor de la enfermedad de Behcet, adiposis dolorosa, dolor flebítico, dolor de Guillain-Barre, piernas dolorosas y dedos en movimiento; Síndrome de Hagnlund, dolor por eritromelalgia, dolor de enfermedad de Fabry, enfermedad de la vejiga y urogenital, incontinencia urinaria, tos patológica, hiperactividad de la vejiga, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial (IC), prostatitis, síndrome de dolor regional complejo (CPRS) tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo II, dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona de neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor posterior a la amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por atrapamiento de nervios, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático, lesión por avulsión nerviosa, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia con fármacos, neuralgia inducida por quimioterapia para el cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral, dolor posterior a lesión de la médula espinal, neuropatía de fibras pequeñas idiopática, neuropatía idiopática sensorial o cefalalgia autónoma del trigémino.

Fabricación de Medicamentos

En un aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de un canal de sodio dependiente del voltaje. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente del voltaje es $Na_v1.8$.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor del intestino, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en donde el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad intestinal inflamatoria, dolor por enfermedad de Crohn dolor por cistitis intersticial.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en donde el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor posterior a la amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático, lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia con fármacos, neuralgia inducida por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral, dolor posterior por lesión de la médula espinal, neuropatía de fibras pequeñas idiopática, neuropatía sensorial idiopática o neuropatía autonómica del trigémino

En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en donde el dolor musculoesquelético comprende dolor por artrosis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor por quemaduras o dolor dental.

En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor o vulvodinia por artritis reumatoide.

5 En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide.

10 En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende dolor por fibromialgia.

15 En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto con tos patológica.

20 En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados concurrentemente con, antes o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor severo, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, apoplejía, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor de cáncer de fémur, dolor óseo crónico no maligno, artritis reumatoide, osteoartritis, estenosis espina, dolor lumbar neuropático, síndrome de dolor miofascial, fibromialgia, dolor de la articulación temporomandibular, dolor visceral crónico, dolor abdominal, dolor pancreático, dolor por ISB, dolor de cabeza crónico y agudo, migraña, cefalea tensional, cefaleas en racimo, dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada al VIH, neuralgia del trigémino, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía sensorial hereditaria, lesión del nervio periférico, neuromas dolorosos, descargas proximales y distales ectópicas, radiculopatía, dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor neuropático inducido por radioterapia, dolor post-mastectomía, dolor central, dolor por lesión de médula espinal, dolor post-apoplejía, dolor talámico, síndrome de dolor regional complejo, dolor fantasma, dolor intratable, dolor agudo, dolor postoperatorio agudo, dolor musculoesquelético agudo, dolor de las articulaciones, dolor lumbar mecánico, dolor de cuello, tendinitis, dolor por lesión, dolor por ejercicio, dolor visceral agudo, pielonefritis, apendicitis, colecistitis, obstrucción intestinal, hernias, dolor en el pecho, dolor cardíaco, dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto, dolor por cesárea, dolor inflamatorio agudo, dolor por quemaduras, dolor por trauma, dolor intermitente agudo, endometriosis, dolor por herpes zoster agudo, anemia falciforme, pancreatitis aguda, dolor irruptivo, dolor orofacial, dolor por sinusitis, dolor dental, dolor por esclerosis múltiple (MS), dolor en la depresión, dolor de la lepra, dolor de la enfermedad de Behcet, adiposis dolorosa, dolor flebítico, dolor de Guillain-Barre, dolor en las piernas y dedos de los pies en movimiento, síndrome de Haglund, dolor por eritromelalgia, dolor por enfermedad de Fabry, enfermedad de la vejiga y urogenital, incontinencia urinaria, tos patológica, vejiga hiperactiva, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial (IC), prostatitis, síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CPRS) tipo II, dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina.

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor neuropático. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona de neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor posterior a la amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático, lesión por avulsión nerviosa, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia de fármacos, neuralgia inducida por quimioterapia para el cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral, dolor posterior a lesión de médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalalgia

autonómica del trigémino.

Administración de Composiciones farmacéuticamente aceptables.

5 En ciertas realizaciones de la divulgación, una "cantidad eficaz" del compuesto, o composición farmacéuticamente aceptable, es aquella cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor crónico, dolor de intestino, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica o arritmia cardíaca.

10 Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente divulgación, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades dolorosas o no dolorosas mencionadas en la presente. La cantidad requerida exacta variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la divulgación se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la divulgación será decidido por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "sujeto" o "paciente", como se usa en la presente, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferible un humano.

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación pueden administrarse a humanos y otros animales oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópicamente (como polvos, pomadas o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación pueden administrarse oral o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grados de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

50 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

60 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

65 Para prolongar el efecto de un compuesto de la divulgación, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con solubilidad en agua pobre. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma

5 cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólico. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polí(orthoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

15 20 25 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) agentes disgregantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

30 35 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y membranas como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de la que liberan el ingrediente(s) activo solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

40 45 50 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y membranas como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con por lo menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros agentes auxiliares de formación de comprimidos, como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamientos. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el ingrediente(s) activo solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

55 60 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta divulgación incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se requiera. También se contemplan dentro del alcance de esta divulgación formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Adicionalmente, la divulgación contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

65 Como se describe en general anteriormente, los compuestos de la divulgación son útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes del voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la divulgación

son inhibidores de $Na_v1.8$ y, por tanto, sin desear estar ligados a ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de $Na_v1.8$ está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de $Na_v1.8$ está implicada en una enfermedad, afección o trastorno en particular, la enfermedad, la afección o el trastorno también pueden denominarse "enfermedad, afección o trastorno mediado por $Na_v1.8$ ". Por consiguiente, en otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de $Na_v1.8$ está implicada en el estado de la enfermedad.

10 La actividad de un compuesto utilizado en esta divulgación como un inhibidor de $Na_v1.8$ puede ensayarse de acuerdo con los métodos descritos en general en los Ejemplos de la presente, o de acuerdo con los métodos disponibles para un experto en la técnica.

15 *Agentes Terapéuticos Adicionales*

20 También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de, una o más terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, a ser tratada". Por ejemplo, agentes terapéuticos exemplares incluyen, pero no están limitados a: analgésicos no opioides (indoles como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetina, naftilalcanonas como Nabumetona, oxicamas como Piroxicam, derivados de paraaminofenol, como Acetaminofén, ácidos propiónicos como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, sodio de Naproxeno, Oxaproicina, salicilatos como aspirina, trisalicilato de colina magnesio, Diflunisal, fenamatos como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles como Fenilbutazona); o agonistas opiáceos (narcóticos) (como Codeína, Fentanilo, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxicodona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina y Pentazocina). Adicionalmente, pueden utilizarse enfoques analgésicos no farmacológicos junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse anestesia (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgica (neurolisis de vías del SNC), neuroestimulador (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisioterapia (terapia física, dispositivos ortóticos, diatermia) o psicológica (métodos cognitivos-hipnosis, enfoques de biofeedback o, métodos de comportamiento). Los agentes o enfoques terapéuticos apropiados adicionales se describen de manera general en The Merck Manual, Decimonovena Edición, Ed. Robert S. Porter and Justin L. 35 Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., 2011, y la página web de la Food and Drug Administration, www.fda.gov.

40 En otra realización, los agentes terapéuticos apropiados adicionales se seleccionan de los siguientes:

- 45 (1) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levallorfán, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 50 (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenosal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- 55 (3) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metabital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- 60 (4) una benzodiazepina que tenga una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 65 (5) un antagonista de histamina (H_1) que tenga una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclidina;
- (6) un sedante como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 70 (7) un relajante de músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina,

- metocarbamol u orfrenadina;
- (8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis- 4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona;
- (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamida (Vimpat®) o valproato;
- (12) un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencilo]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637)), 5-[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metilo]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi) fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina(2S, 3S);
- (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclintabant, Miraxion® o sarizotan;
- (17) un agonista (por ejemplo, resifinatoxina o civamida) o antagonista (por ejemplo, capsazepina, GRC-15300) del receptor vanilloide;
- (18) un beta-adrenérgico como propranolol;
- (19) un anestésico local como mexiletina;
- (20) un corticosteroide tal como dexametasona;
- (21) un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- (22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A} como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- (24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), Tapentadol ER (Nucynta®);
- (25) un inhibidor de PDE5, 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-metilendioxifenilo)-pyrazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etyl)-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etyl-2-(1-etyl-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etyl-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etylpirazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etyl-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;
- 5 (26) un ligando alfa-2-delta como gabapentina (Neurontin®), gabapentina GR (Gralise®), gabapentina, enacarbil (Horizant®), pregabalina (Lyrica®), 3-metil gabapentina, ácido (1[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxy)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-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 10 (27) un cannabinoide como KHK-6188;
- (28) antagonista del receptor del subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- 20 (29) un inhibidor de la recaptación de serotonina como sertralina, metabolito de sertralina demetilsilsertalina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericilamina y trazodona;
- 25 (30) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 30 (31) un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina dual, como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipran e imipramina;
- 35 (32) un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) como S-[2-[(1-iminoetil) amino] etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil) amino] etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil) amino]-5-heptenoico, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometilo))-3-piridinacarbonitrilo, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, NXN-462, o disulfuro de guanidinoetilo;
- 40 (33) un inhibidor de acetilcolinesterasa como donepezilo;
- 45 (34) un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) como N-[{2-[4-(2-etyl-4,6-dimetil-1H-imidazo [4,5-c]piridin-1-il)fenil]etyl}amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(15)-1-({5-cloro-2-(3-fluorofenoxy)piridin-3-il}carbonil)amino]etyl]benzoico;
- 50 (35) un antagonista de leucotrieno B4, como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopantanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxil]-valerico (ONO-4057) o DPC-11870;
- (36) un inhibidor de 5-lipoxigenasa, como zileuton, 6-[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- 55 (37) un bloqueador de los canales de sodio, como lidocaína, lidocaína más crema de tetracaína (ZRS-201) o acetato de eslicarbazepina;
- 60 (38) un bloqueador Na_v , tal como XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 y como los divulgados en las WO2011/140425; WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613, WO2012/116440, WO2011026240, US8883840, US8466188, o PCT/US2013/21535.
- 65 (38a) un bloqueador Na_v como (2-bencilspiro [3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2,4-dimetil-espri[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-piperidina]-6-il]etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espri[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-piperidina]-1'-il]-(4-isobutoxi-3-metoxi-

fenil)metanona, 1-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-3-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etoxi]propan-2-ol, (4-butoxi-3-metoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a] pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[5-isopropoxi-6-metil-2-piridil]metanona,(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il] metanona, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a] pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil] fenil] piridin-2-carbonitrilo, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro [3,4-dihidro-2H-pirrolo [1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il] metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridin-2-carbonil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a] pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a] pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi] fenil] metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridina-2-carbonil)]-2,4-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-oxo-4-piperidil)sulfamoil]benzamida o (3-cloro-4-isopropoxifenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a] pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il] metanona.

(39) un bloqueador Na_{1.8}, como PF-04531083, PF-06372865 y como los divulgados en las WO2008/135826, WO2006/011050, WO2013/061205, US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250, WO2014/1280808, WO2014/120815 y WO2014/120820.

(39a) un bloqueador de Na^+ , 1.8l como 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-((5-fluoro-2-hidroxibencil)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida. En una realización, el compuesto es 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)picolínico, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolin-3-carboxamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolin-3-carboxamida, 2-(4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)

metoxifenoxi)-N-(3-sulfamofenil)quinolin-3-carboxamida, 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamofenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-sulfamofenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-3-carboxamida, N-(3-sulfamofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamofenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalin-2-carboxamido)picolínico, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi))-N-(piridin-4-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamofenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)benzoico, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)picolínico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido) picolínico, ácido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-

(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4-(terc-butil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxy)benzamido)picolínico, 2-(4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxy)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis (trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxy)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida o N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida.

(40) un bloqueador de $\text{Na}_v1.7$ y $\text{Na}_v1.8$, combinado, como DSP-2230 o BL-1021;

(41) un antagonista de 5-HT3, como ondansetrón;

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

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

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

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

(46) un estimulante de endopeptidasa, como serebotasa;

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

En una realización, los agentes terapéuticos apropiados adicionales se seleccionan de V-116517, Pregbalina, Pregbalina de liberación controlada, Ezogabina (Potiga®), crema tópica de Ketamina/amitriptilina (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamida, bupivacaína transdérmica (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamato), BMS-954561 o ARC-4558.

En otra realización, los agentes terapéuticos apropiados adicionales se seleccionan de N-(6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetamida; N-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; o 3-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)oxetan-3-amina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta divulgación no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas actualmente variará de aproximadamente el 10% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta divulgación o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la divulgación, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la divulgación como se ha descrito en general con anterioridad, y en clases y subclases de la presente, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la divulgación incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la divulgación como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases de la presente, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de Estados Unidos: 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son

típicamente materiales poliméricos biocompatibles, como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden cubrirse opcionalmente adicionalmente mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

5 Otro aspecto de la divulgación se refiere a la inhibición de la actividad de Na_v1.8 en un sujeto, dicho método comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

10 Otro aspecto más de la divulgación se refiere a inhibir la actividad de Na_v1.8 en una muestra biológica, dicho método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en la presente incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

15 La inhibición de la actividad de Na_v1.8 en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no están limitados a, el estudio de los canales de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales de sodio.

20 ESQUEMAS Y EJEMPLOS

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse fácilmente usando los siguientes métodos. En el Esquema 1 se ilustra a continuación un método general para preparar los compuestos de la presente divulgación. El Esquema 1 también proporciona el proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, los pasos (g) y (h), y los compuestos intermedios de las fórmulas B y C de acuerdo con la invención.

30

35

40

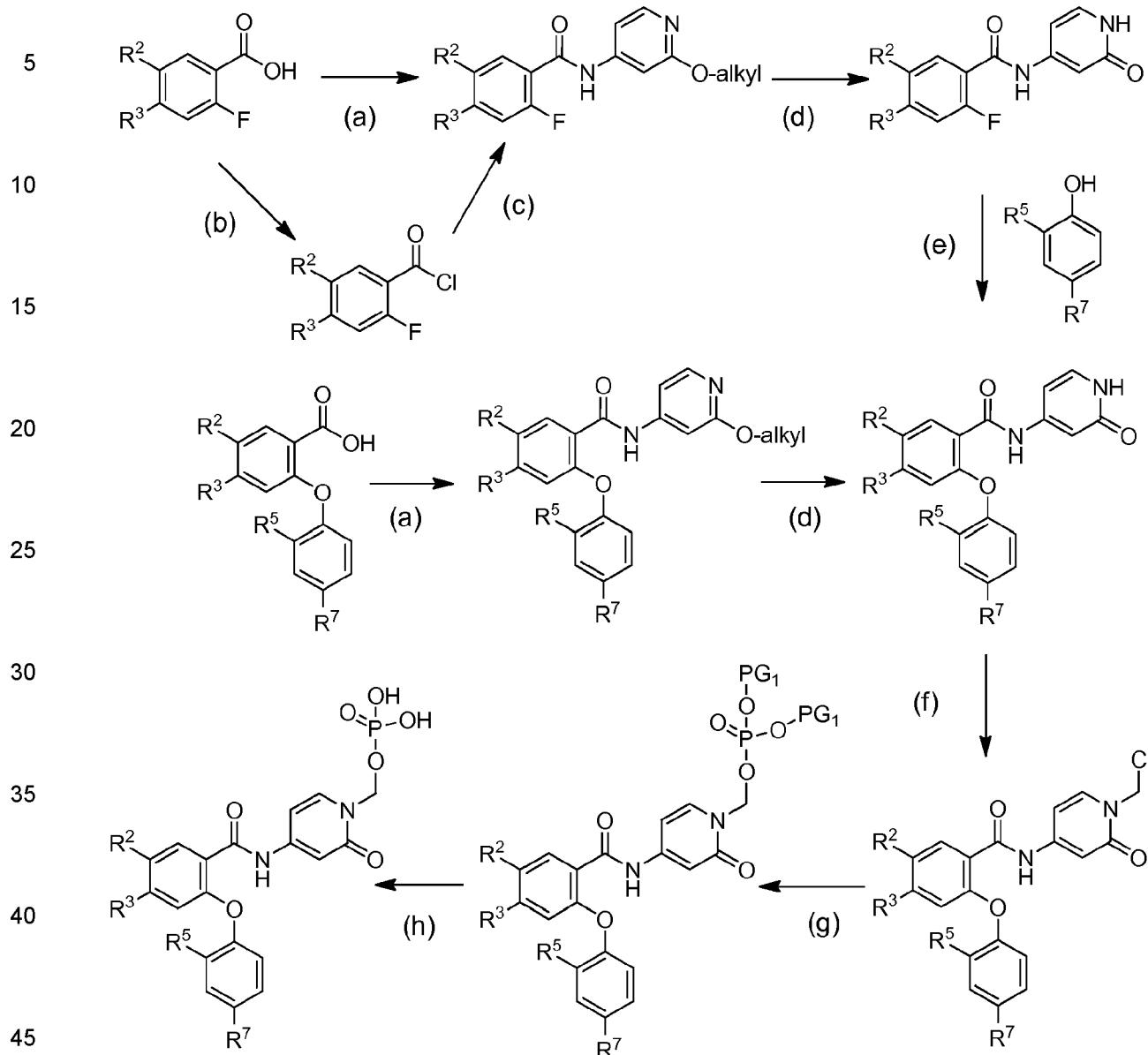
45

50

55

60

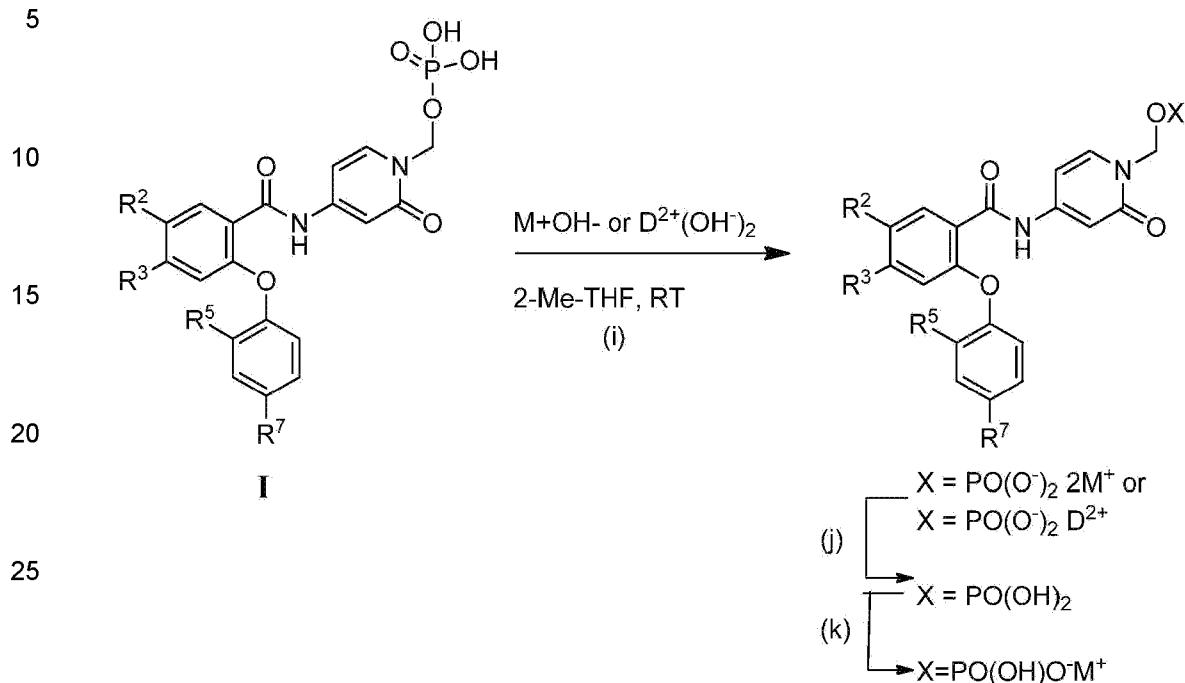
65

Esquema 1: Preparación de Compuestos de Fórmula I, donde X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 

a) Alcoxi piridin-4-amina (es decir, 2-metoxipirimidin-4-amina), agente de acoplamiento (es decir, HATU, EDCI, HOBT), base (es decir, N-metilmorfolina, Et₃N), solvente (es decir, DMF, diclorometano); (b) SO₂Cl₂, DMF en un solvente (es decir, diclorometano); (c) 2-metoxipirimidin-4-amina, base (es decir, piridina), solvente (es decir, diclorometano, DMF); (d) TMSI o HBr, solvente (es decir, acetonitrilo o ácido acético); (e) base (es decir, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃), solvente (es decir, DMF, NMP, dioxano), calor; (f) ClCO₂CH₂Cl, solvente (es decir, CH₂Cl₂, DMF); (g) Reactivo de fosforilación (es decir, K(PG₁)₂PO₄ incluyendo K(t-Bu)₂PO₄ y similares), (n-Bu)₄NI, solvente (es decir, DMF), base (por ejemplo, DIPEA), calor (es decir, 70° C); (h) HOAc, H₂O, solvente (es decir, CH₃CN), calor (es decir, 70° C).

Un experto en la técnica reconocerá que los pasos (f) y (g) en el Esquema 1 anterior pueden combinarse en un solo paso sin aislamiento del cloruro intermedio.

5 **Esquema 1: Preparación de Compuestos de Fórmula I, donde X es $\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_22\text{M}^+$, X es $\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2\text{D}^{2+}$ o X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$:**



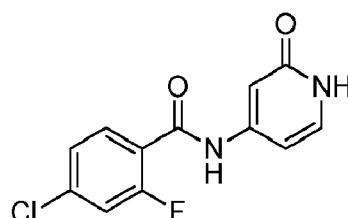
Las sales de compuestos de fórmula I pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1A. En el paso (i), una solución del compuesto I tratado con M^+OH^- o $\text{D}^{2+}(\text{OH}^-)_2$ proporciona la forma dianiónica del compuesto ($\text{X} = -\text{PO}(\text{O}^-)_22\text{M}^+$ o $\text{X} = -\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{D}^{2+}$). La forma de ácido libre del compuesto ($\text{X} = \text{PO}(\text{OH})_2$) puede obtenerse tratando la forma dianiónica con ácido acuoso. La forma monoaniónica del compuesto $\text{X} = \text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ puede prepararse tratando la forma de ácido libre con un equivalente de M^+OH^- .

EJEMPLOS

Métodos generales. Los espectros de ^1H NMR (400 MHz) y ^{31}P NMR (162 MHz) se obtuvieron como soluciones en un solvente deuterado apropiado como dimetil sulfóxido- d_6 (DMSO- d_6). Los espectros de masas (MS) se obtuvieron usando un sistema Applied Biosystems API EX LC/MS. La pureza de los compuestos y los tiempos de retención se determinaron mediante HPLC de fase inversa usando una columna Kinetix C18 (50 \times 2.1 mm, partícula de 1.7 μm) de Phenomenex (pn: 00B-4475-AN) y una ejecución de gradiente doble de 1-99% de fase móvil B durante 3 minutos. Fase móvil A = H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Fase móvil B = CH_3CN (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Caudal = 2 ml/min, volumen de inyección = 3 μl y temperatura de la columna = 50° C. La cromatografía en gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 con un tamaño de partícula de 230-400 mesh. La piridina, diclorometano (CH_2Cl_2), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), metanol (MeOH), y 1,4-dioxano eran de Baker o Aldrich y en algunos casos los reactivos eran botellas Aldrich Sure-Seal mantenidas bajo nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se indique lo contrario. HATU representa (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato).

EJEMPLO 1

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida

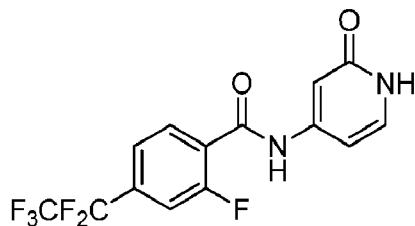


5 Se agitó una solución de ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico (7,0 g, 40,10 mmol), HATU (15,25 g, 40,10 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (4,98 g, 40,10 mmol) y Et₃N (22,4 ml, 160,4 mmol) en diclorometano (63,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-50%) para producir 4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)benzamida (4,35 g, 39 %), como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 280,4, encontrado 281,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,31 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

10 10 A 4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)benzamida (4,35 g, 15,50 mmol) en acetonitrilo (145,0 ml) se le añadió TMSI (8,8 ml, 62,0 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante la noche. El acetonitrilo se evaporó y el sólido bruto se trituró con acetato de etilo. El sólido se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 4-cloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)benzamida (3,8 g, 92%). ESI-MS m/z calc. 266,02, encontrado 267,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,23 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H) ppm.

15 EJEMPLO 2

20 Preparación de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetyl)benzamida



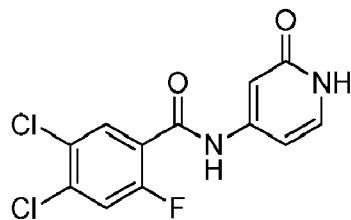
30 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoilo (2 g, 8,42 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a una mezcla de 2-metoxipiridin-4-amina (1,0 g, 8,42 mmol), piridina (2,0 ml, 25,27 mmol) y diclorometano (40,0 ml) a 0° C. Se permitió que la mezcla calentase a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla se vertió en HCl IN (200 ml) y diclorometano (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil) benzamida (1,2 g, 44%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calc. 323,99, encontrado 325,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,37 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

40 40 A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)benzamida (800 mg, 2,46 mmol) y cobre (1,6 g, 24,61 mmol) en DMSO (15 ml), en un recipiente a presión se burbujeó en 1,1,1,2,2-pentafluoro-2-yodo-etano (4,1 g, 16,47 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 120° C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un tapón de sílice y luego se extrajo con acetato de etilo (4x). Los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para producir una mezcla bruta que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-40%) para dar 2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridilo)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetyl)benzamida (200 mg, 22%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calc. 364,06, encontrado 365,3 (M+1); Tiempo de retención: 1,39 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

50 50 Se agitó 2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetyl)benzamida (200 mg, 0,55 mmol) en HBr en ácido acético (1,3 ml de 33% p/v, 5,49 mmol) a 100° C durante 2 horas, en este momento se añadió 1 ml de HBr en ácido acético (33% p/v) y la mezcla se agitó a 100° C durante 4 horas, luego enfriado a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2x), éter de metil-terc-butilo frío y se secó al vacío para dar 2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetyl)benzamida (138 mg, 72%) como un sólido gris claro. ESI-MS m/z calc. 350,05, encontrado 351,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,3 minutos (3 minutos de ejecución).

60 EJEMPLO 3

60 Preparación de 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida



10 Se agitó una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (186,2 mg, 1,5 mmol), ácido 4,5-dicloro-2-fluorobenzoico (285,1 mg, 1,36 mmol), HATU (622,4 mg, 1,64 mmol) y N-metilmorfolina (299,9 μ l, 2,73 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3x), salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un tapón corto de sílice y se evaporaron hasta la sequedad. El material se recogió en HBr (en ácido acético) (6,689 ml de 33% p/v, 27,28 mmol) y se agitó a 95° C durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el producto sólido se lavó con agua (2x) y luego con éter (2x) y se secó al vacío para dar 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)benzamida (250 mg, 61%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calc. 299,99, encontrado 301,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,16 minutos (3 minutos de ejecución).

15

20 EJEMPLO 4

Preparación de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (19)



35 Se añadió una solución de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (25,0 g, 110,3 mmol) en diclorometano (125,0 ml) gota a gota a una mezcla de 2-metoxipiridin-4-amina (13,7 g, 110,3 mmol), piridina (26,8 ml, 330,9 mmol) y diclorometano (500,0 ml) a 0° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla se vertió en HCl 1 N (200 ml) y diclorometano (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se suspendió en hexano, el hexano se decantó y el producto se secó a presión reducida para producir 2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)-4-(trifluorometil)benzamida (25,7 g, 74%) como un sólido crema. ESI-MS m/z calc. 314,07, encontrado 315,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,49 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

40

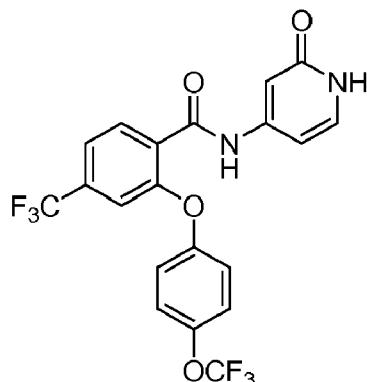
45 A 2-fluoro-N-(2-metoxi-4-piridil)-4-(trifluorometil)benzamida (1,00 g, 3,18 mmol) en ácido acético (6,0 ml) se le añadió HBr (33% en ácido acético) (3,9 ml de 33% p/v, 15,91 mmol) y la mezcla se agitó a 100° C durante 6 horas. Se añadió HBr adicional (2 ml, 33% en ácido acético) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se calentó luego a 100° C durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se suspendió en éter de metil-terc-butilo y se filtró para dar 2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (19) (731 mg, 76%). ESI-MS m/z calc. 301,05, encontrado 301,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,35 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm.

50

55

EJEMPLO 5

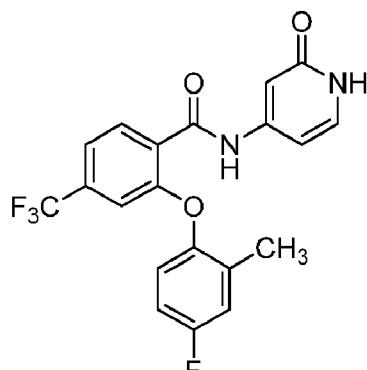
60 Preparación de N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (5a)



Se añadió Cs_2CO_3 (651,6 mg, 2 mmol) a una solución de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (60,0 mg, 0,2 mmol) y 4-(trifluorometoxi)fenol (259,1 μl , 2 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (10-99%) y HCl como modificador para producir N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (**5a**) (25,7 mg, 28%). ESI-MS m/z calc. 458.07, encontrado 459.5 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,80 minutos (3 minutos de ejecución).

EJEMPLO 6

25 Preparación de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**9a**)



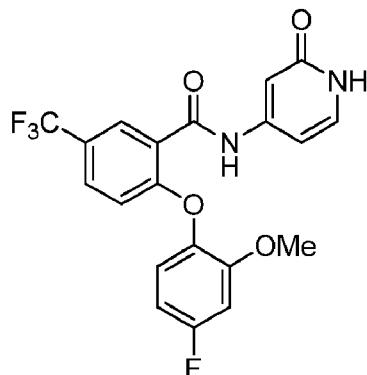
Una mezcla de 2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-benzamida (13,6 g, 45,30 mmol), 4-fluoro-2-metil-fenol (17,1 g, 135,9 mmol), Cs_2CO_3 (44,28 g, 135,9 mmol) y DMF (340,0 ml) se calentó a 100° C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de filtrarse. El sólido se lavó con agua (250 ml) y se suspendió con éter de metil-terc-butilo (200 ml). La mezcla se filtró y el sólido se suspendió con hexanos (2 x 400 ml) y el filtrado se secó al vacío para dar 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin)-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**9a**) (13.1 g, 70%) como un sólido. ESI-MS m/z calc. 406.09, encontrado 407.5 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,73 minutos (3 minutos de ejecución). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 7

55 Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida (**4a**)

60

65



Se añadió Cs_2CO_3 (651,6 mg, 2,0 mmol) a una solución de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida (60,0 mg, 0,2 mmol) y 4-fluoro-3-metoxifenol (228 μl , 2,0 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (10-99%) y HCl como modificador para producir 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida (4a) (67,9 mg, 80%). ESI-MS m/z calc. 422.09, encontrado 423.2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,56 minutos (3 minutos de ejecución).

20

25

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

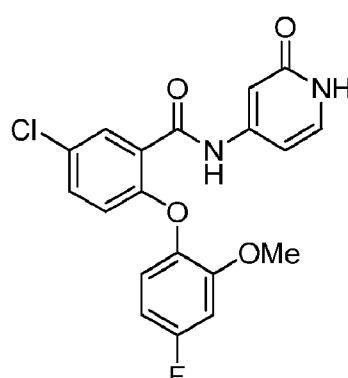
Comp. N°	Producto	Alcohol
18a	2-(4-fluorofenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida	4-fluorofenol
15a	N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida	2-metilfenol
11a	2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida	2-cloro-4-fluoro-fenol
10a	2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida	4-fluoro-2-metil-fenol
8a	N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida	4-(trifluorometoxi)fenol
17a	N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida	2-(trifluorometoxi)fenol

40

EJEMPLO 8

45

Preparación de 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (7a)



65

Se añadió Cs_2CO_3 (879,9 mg, 2,7 mmol) a una solución de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-clorobenzamida (72,0 mg, 0,27 mmol) y 4-fluoro-3-metoxifenol (307,7 μl , 2,7 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (10-99%) y HCl como modificador para producir 5-chloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (7a) (31,8 mg, 30%). ESI-MS m/z calc. 388.06, encontrado 389.10 ($M+1$)⁺; Tiempo de

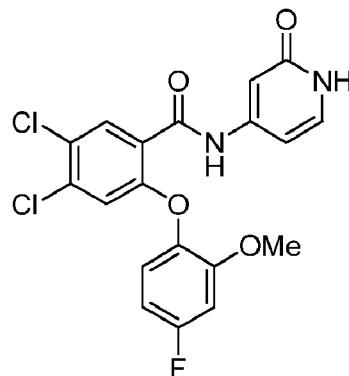
retención: 1,52 minutos (3 minutos de ejecución).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto original **7a**, se prepararon los siguientes compuestos a partir de 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida y los siguientes alcoholes.

Comp. N°	Producto	Alcohol
12a	5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida	4-fluoro-2-metil-fenol
14a	5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida	2-cloro-4-fluoro-fenol

EJEMPLO 9

15 Preparación de 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (**1a**)



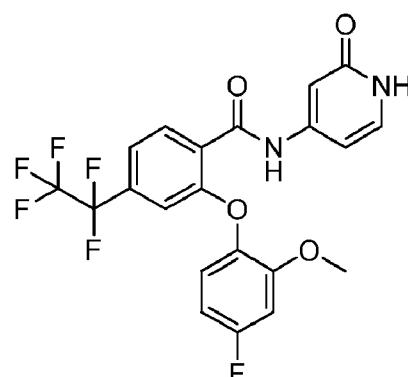
20 Se añadió Cs₂CO (97,7 mg, 0,3 mmol) a una solución de 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (30,1 mg, 0,1 mmol) y 4-fluoro-3-metoxifenol (42,6 mg, 0,3 mmol) en NMP (0,5 ml) y la reacción se agitó a 90° C durante 2 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99%) y HCl como modificador para producir 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (**1a**) (13,2 mg, 30%). ESI-MS m/z calc. 422.02, encontrado 423.3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,57 minutos (3 minutos de ejecución).

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto original **1a**, se prepararon los siguientes compuestos a partir de 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida y los siguientes alcoholes.

Comp. N°	Producto	Alcohol
3a	4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida	4-fluorofenol

EJEMPLO 10

40 Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetyl)benzamida (**2a**)

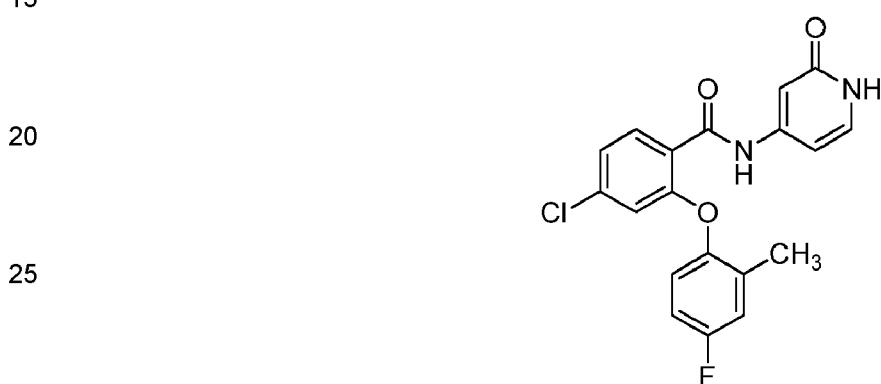


5 Se añadió Cs_2CO_3 (69,8 mg, 0,21 mmol) a una solución de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroethyl)benzamida (25 mg, 0,07 mmol) y 4-fluoro-2-metoxifenol (24,4 μl , 0,2 mmol) en NMP (0,3 ml) y la reacción se agitó a 100° C durante 45 minutos. La mezcla de la reacción se vertió en agua:acetato de etilo (9:1). La mezcla se agitó, y el sólido se filtró, se lavó con éter, luego se trituró con acetato de etilo y se secó para dar el producto deseado. Las soluciones madre se filtraron y se lavaron con acetato de etilo para dar una segunda cosecha de material. Ambos sólidos se combinaron y secaron al vacío para dar 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2, 2,2-pentafluoroethyl)benzamida (**2a**) (15,4 mg, 45%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 472.08, encontrado 473.3 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,62 minutos. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm.

10

EJEMPLO 11

15 Preparación de 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida (**13a**)



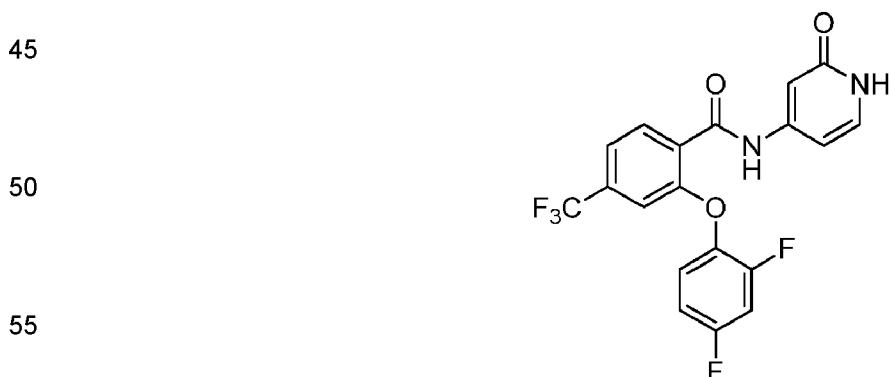
30 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)benzamida (500 mg, 1,87 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió 4-fluoro-2-metil-fenol (709,5 mg, 5,62 mmol) y Cs_2CO_3 (1,83 g, 5,62 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaOH 3N (3x), agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice dio 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1 H-piridin-4-il)benzamida (**13a**) (300 mg, 43 %) como un sólido tostado. ESI-MS m/z calc. 372.07, encontrado 373.1 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,5 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.

35

40

EJEMPLO 12

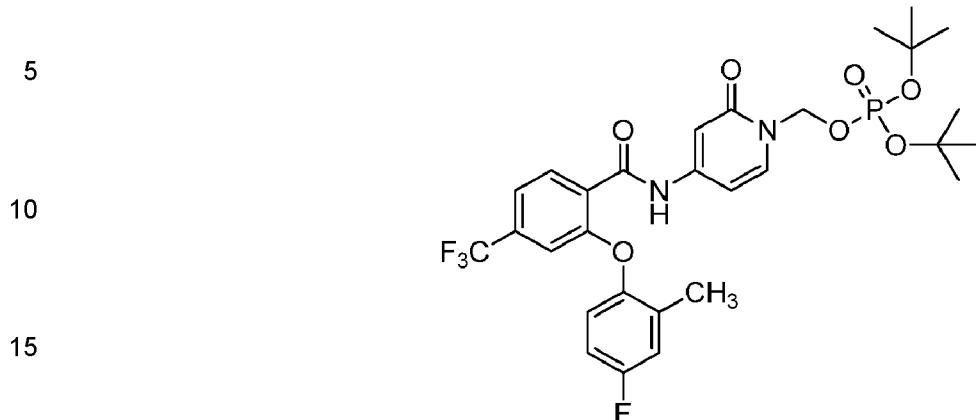
Preparación de 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**16a**)



60 A una solución de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil) benzamida (30 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 2,4-difluorofenol (130 mg, 1,0 mmol) y Cs_2CO_3 (325,8 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 25° C, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (10-99%) y HCl como modificador para producir 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**16**). ESI-MS m/z calc. 410.07, encontrado 411.2 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,55 minutos (3 minutos de ejecución).

65

EJEMPLO 13

Preparación de N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (**20**)

20 Se agitó una solución de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**9a**) (406,3 mg, 1,0 mmol) y cloroformiato de clorometilo (106,7 μ l, 1,2 mmol) en diclorometano (3,5 ml) y N, N-dimetilformamida (0,3 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 454.07, encontrado 455 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,73 minutos (1 minuto de ejecución).

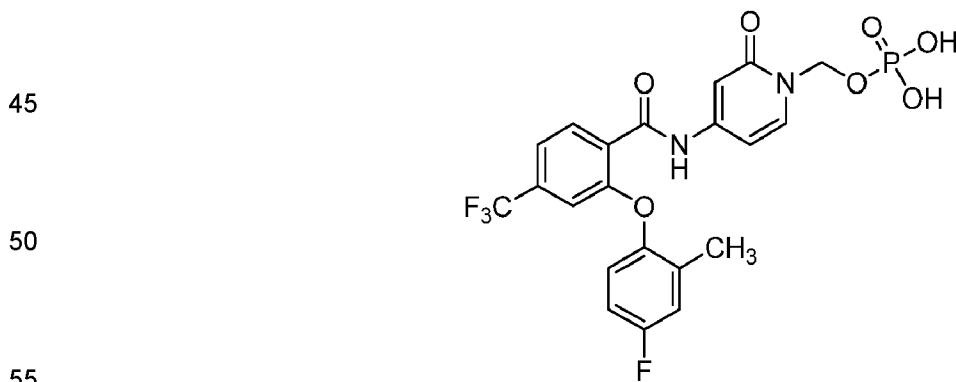
25

30 La N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida bruta del paso anterior se recogió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadieron di-terc-butoxifosforiloxipotasio (496,6 mg, 2,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (36,94 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante 4 horas. Despues la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó hasta la sequedad. El material se purificó por cromatografía en columna (40 g de sílice, 50-100% de EtOAc en hexanos), las fracciones con el producto se agruparon y se evaporaron para dar [4-[[2-(4-fluoro-2-metil)-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilfosfato de di-terc-butilo (**20**) (280 mg, 45%) como un aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 628,20, encontrado 629 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,76 minutos (1 minuto de ejecución).

35

EJEMPLO 14

40 Preparación de dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**)



60 Se agitó una solución de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilfosfato de di-terc-butil (**20**) (50 mg, 0,080 mmol) en acetonitrilo (1 ml), H_2O (1 ml) y ácido acético (1 ml) a 70° C durante 3 horas y después se evaporó hasta la sequedad. El material se coevaporó luego con acetonitrilo (3x), se trituró con acetonitrilo, se filtró, se lavó con acetonitrilo y se deseó para dar dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**) (20 mg, 49%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6 - 85% H_3PO_4 ac. como patrón interno-0 ppm) δ 1.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H).

65

El material se purificó adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. A una suspensión agitada de dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**) (30,00 mg, 0,05810 mmol) en isopropanol (600,0 μ l) se añadió metanol (300,0 μ l) que provocó que el material pasara a la solución. Se añadió NaOH (14,52 μ l de 4 M, 0,058 mmol) lo que provocó un precipitado blanco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió luego a 0° C, se filtró, se lavó con isopropanol enfriado y se secó al vacío para dar dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 516,07, encontrado 517,0 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 0,57 minutos (1 minuto de ejecución UPLC).

10 EJEMPLO 15

Preparación alternativa de dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**)

15 Una muestra de monohidrato de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**9a**) (6,0 g, 14,7 mmol) se deshidrató al vacío a 65° C. Se agitó una solución de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida anhidra (**9a**) (5,0 g, 12,31 mmol) y N, N-dimetilformamida (10,0 ml) en diclorometano (50,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloroformiato de clorometilo (1,64 ml, 18,46 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (40 g de sílice, 20-100% de EtOAc en hexanos), las fracciones del producto se agruparon y se evaporaron para dar N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (3,26 g, 7,168 mmol) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

30 Se agitó una mezcla de N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (500 mg, 1,1 mmol), di-terc-butoxifosforilo potasio (409,2 mg, 1,65 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (20,3 mg, 0,05 mmol) y diisopropiletilamina (191,4 μ l, 1,1 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a 70° C durante una hora. La mezcla de la reacción se diluyó luego con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se evaporó hasta la sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (4 g de sílice, 25-100% de EtOAc en hexanos), las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para dar [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilfosfato de di-terc-butilo (**20**) (390 mg, 56%) como un sólido ámbar claro. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

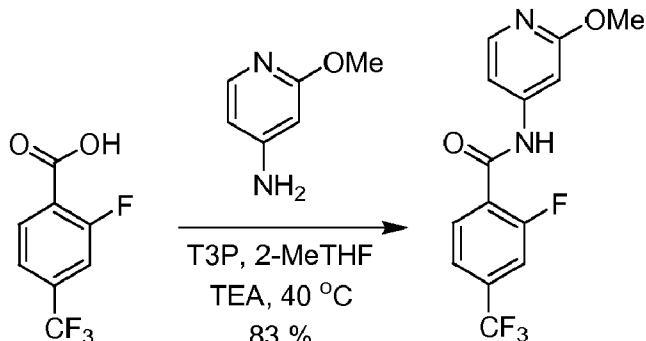
40 Una solución de fosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (**20**) (350 mg, 0,557 mmol) en acetonitrilo (7 ml), ácido acético (7 ml) y H₂O (7 ml) se agitó a 70° C y la reacción de desprotección, seguido de HPLC. La desprotección se completó después de 1,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró parcialmente para eliminar la mayor parte del acetonitrilo y luego se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se evaporó para eliminar azeotrópicamente el agua y el ácido acético. A la suspensión resultante se añadió heptano (10 ml) y la suspensión se destiló hasta 2-3 volúmenes (1 ml). Se añadió heptano (2 ml) y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se secó al vacío para producir dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**9**) (254 mg, 88,4 %) como un sólido cristalino blanquecino. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 2H), 10,77 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm. 31 P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ -2,35 (t, J = 9,6 Hz, 1H) ppm.

55 EJEMPLO 15A

Preparación de 2-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida

60

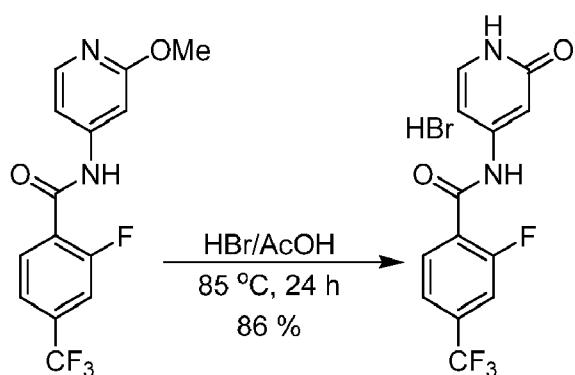
65

5
10

15 Se equipó un reactor de vidrio con camisa 50 litros con una entrada de N_2 , un agitador mecánico, y un condensador. Con el agitador configurado a 150 rpm y la temperatura de la camisa configurada a 40° C, se añadieron al reactor 2-Me-THF (6,000 l, 310 vol), ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (2000 g, 91610 mol), 2-metoxipiridin-4-amina (11278 kg, 10109 mol), y TEA (21917 kg, 41018 l, 28,83 mol), lo que dio como resultado una solución de color ámbar claro ligeramente brumosa. El reactor se cambió a control de reacción y se calentó a 35° C.
 20 A la solución se le añadió T3P en 2-Me-THF (9,176 kg, 9,176 l de 50% p/p, 14,42 mol) durante 30-45 min, lo que dio como resultado una solución de color ámbar claro. Después de 2 horas, la reacción se consideró completa por análisis de HPLC (<2% de 1 restante). La reacción se inactivó con agua (1,000 l, 0,5 vol), que se añadió a través de un embudo de adición durante un período de 10 minutos para controlar la reacción de inactivación exotérmica. La mezcla se diluyó luego con 2-Me-THF (8,000 l, 4,0 vol) y agua (8,000 l, 4,0 vol) y se agitó durante 30 minutos a 30-40° C. Después de detener la agitación, se permitió que las capas se separasen y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con 10% de NaOH acuoso (6,000 l, 3,0 vol), la agitación dio como resultado una emulsión. Se añadió salmuera (500,0 ml, 0,25 vol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Las capas se separaron, y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó de nuevo con salmuera (10,00 l, 5,0 vol) y se drenó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite).
 25 La torta de filtración se lavó con 2-Me-THF (4,000 l, 2,0 vol) y se separó. El filtrado se transfirió a un evaporador rotatorio, y se comenzó la destilación parcial del solvente a una temperatura de baño de 40° C y una presión de 150 mbar, dando como resultado la formación de sólidos en la mezcla. Se añadió ciclohexano (10,00 l, 5,0 vol) en porciones durante la destilación parcial. Se detuvo la destilación, la mezcla de la reacción (~ 8 litros) se suspendió en el rotavapor, y la temperatura del baño se redujo a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con ciclohexano (2,000 l, 1,0 vol) y se secó bajo una atmósfera de nitrógeno para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se sacó del embudo y se secó al vacío (40° C, <30 mbar, rotavapor) para proporcionar 2-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (2,501 g, 7,995 mol, 83%) como un sólido blanquecino fino.

40 EJEMPLO 15B Preparación de bromhidrato de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida
 45

50



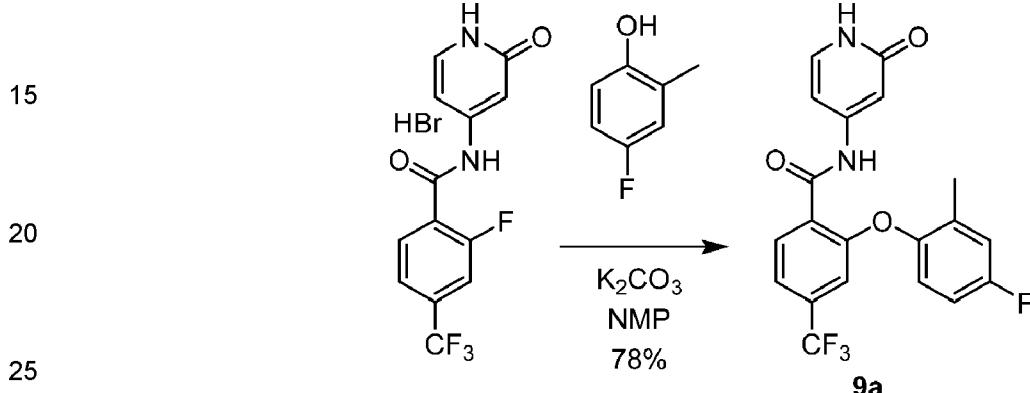
55 A un reactor de vidrio con camisa de 50 litros equipado con una entrada de N_2 y un conjunto de agitador mecánico se añadió AcOH (17,50 l, 7,0 vol) y 2-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (2500 g, 7,956 mol), y la mezcla resultante se agitó. Se añadió una solución de HBr en HOAc (5,853 kg, 3,928 l de 33% p/p, 23,87 mol), dando como resultado una exotermia suave y una solución ámbar claro. La solución se volvió de en un color ámbar más oscuro a medida que se añadía más HBr. La temperatura de la mezcla de la reacción se aumentó hasta un reflujo suave (70° C interno), durante ~ 30 min, dando como resultado la generación de una cantidad sustancial de gas (MeBr, HBr). La temperatura interna de la mezcla de la reacción se aumentó luego a 85° C durante 1,5 horas, y se continuó la agitación durante la noche a una temperatura de 85° C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante análisis de HPLC hasta su finalización, que se logró después de aproximadamente 16 horas (<1% de 2-fluoro-N-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida restante en relación al producto bromhidrato de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida). La temperatura interna de la mezcla de la

reacción se redujo de 85 a 50° C durante 30 min, y luego se añadió tolueno (7,500 l, 3,0 vol). La agitación se continuó durante 10-15 min. La temperatura interna de la mezcla de la reacción se redujo entonces a 20° C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1-2 horas. La mezcla de la reacción se filtró luego, y la torta de filtración húmeda se lavó con tolueno (7, 500 l, 3, 0 vol) y se secó. El material sólido se extrajo del filtro y se secó al vacío (40° C, 10-25 mbar, rotovapor) para proporcionar bromhidrato de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (2609 g, 6,846 mol, 86%) como un sólido cristalino blanco.

5

EJEMPLO 15C

- 10 Preparación de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (**9a**)



30 A un reactor de vidrio con camisa de 50 litros equipado con una entrada de N₂ y un agitador mecánico se le añadió 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (3,75 litros). La solución se agitó, se añadió sal de bromhidrato de 2-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (1500,2 g, 3,94 moles, 1,0 eq) y se siguió con NMP (1 litro) y la temperatura de la camisa se ajustó a 35° C. Luego se añadió carbonato de potasio (1631,9 g, 11,8 moles, 3,0 eq, 325 mesh) en porciones durante 10 minutos, tiempo durante el cual la temperatura de reacción aumentó a 40° C. La suspensión resultante se trató con una solución de 4-fluoro-2-metilfenol (5.546,1 g, 4,33 moles, 1,1 eq, AK Scientific) en NMP (2,25 litros) con agitación, y el embudo de adición se enjuagó luego con NMP (0,75 litros) para dar una suspensión naranja. La temperatura de la camisa se elevó a 61° C durante 30 minutos y la suspensión se agitó durante la noche bajo nitrógeno, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado mediante análisis de HPLC. A la mezcla de la reacción se añadieron 2-metiltetrahidrofurano (15 litros) y agua (15 litros) y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se detuvo la agitación, se retiró la capa acuosa naranja, y la capa orgánica se lavó con agua (7,5 litros) mientras se agitaba y una temperatura de la camisa de ~ 52° C. El procedimiento de lavado acuoso se repitió 4 veces (3 X 7,5 litros de agua, luego, 1 X 4,5 litros de agua de lavado). La lechada orgánica resultante se agitó a una temperatura de camisa de 50,8° C, y se añadió acetato de isopropilo (6 litros, Sigma Aldrich). La temperatura de la camisa se redujo a 20° C durante 30 minutos, y la suspensión se agitó durante la noche antes de recoger el sólido precipitado por filtración. El sólido recogido se devolvió al reactor, se suspendió en acetato de isopropilo con agitación durante aproximadamente 2 horas, luego se filtró, se enjuagó con acetato de isopropilo (1,5 litros) y se secó al vacío a 65° C para dar 1253,1 g (78%) de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometilo)benzamida (**9a**) como un sólido blanquecino.

40

45

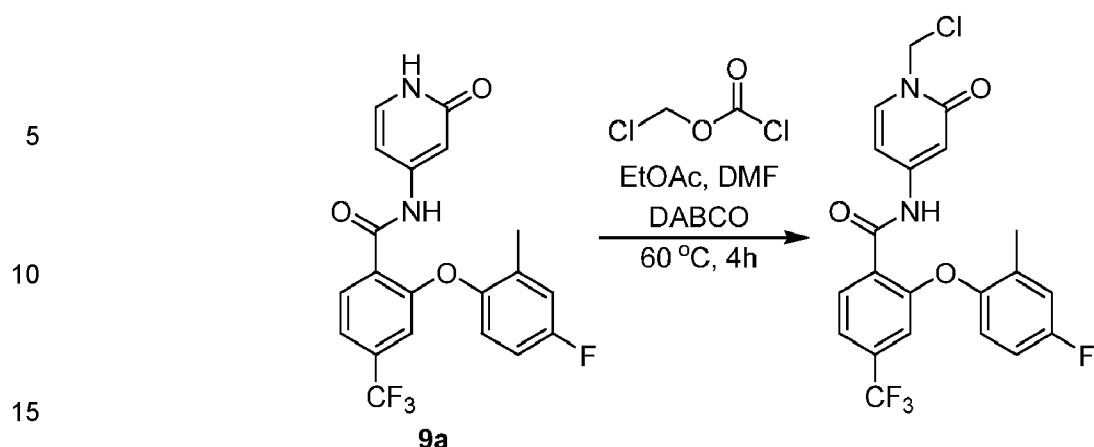
EJEMPLO 15D

- 50 Preparación de N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida

55

60

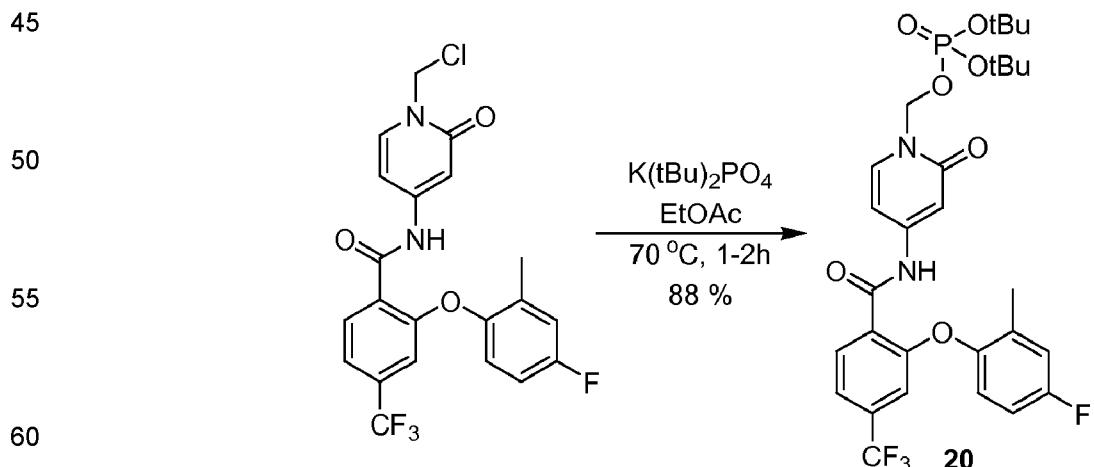
65



A un reactor de vidrio con camisa de 50 litros equipado con una entrada de N_2 y un agitador mecánico, y con una temperatura de la camisa establecida a 20° C, se añadió 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (9a, 2482,0g, 6,11 moles, 1,0 eq) bajo nitrógeno. Se añadió acetato de etilo (25 litros) con agitación a 100 rpm seguido de 1,4-diazabaciclo [2.2.2]octano (DABCO) (342,6 g, 3,05 moles, 0,5 eq) y DMF (1,25 litros, Sigma-Aldrich). Luego se añadió cloroformiato de clorometilo (815 ml, 9,16 moles, 1,5 eq) durante 30 minutos. Cuando se completó la adición del cloroformiato de clorometilo, la temperatura de la camisa se aumentó a 60° C durante 30 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó durante 3 horas a aproximadamente 60° C, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado mediante análisis de HPLC. La temperatura de la camisa se redujo a 15° C durante 20 minutos antes de inactivar la reacción mediante la adición lenta de agua (500 ml) durante 10 minutos. Se añadió agua adicional, y la mezcla se agitó a 115 rpm durante 15 minutos. La agitación se detuvo, se descartó la capa acuosa, y la capa orgánica se lavó con agua (5 litros), seguido de una solución saturada de $NaHCO_3$ (137 g) en agua (620 ml). La fase orgánica se sembró con 5 g de N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida (7), y la lechada resultante se concentró parcialmente (se eliminaron 18,5 litros de compuestos orgánicos) en el rotavapor (40° C, vacío). La suspensión resultante se almacenó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche, tiempo durante el cual el material adicional se cristalizó de la solución. El solvente restante se siguió con heptanos para añadir más heptanos según sea necesario para mantener el volumen a 10 litros. La suspensión espesa se agitó en el rotavapor a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego los sólidos se recogieron por filtración. El sólido blanquecino se lavó con heptanos (2,5 litros) y luego se secó al vacío (40° C, vacío total) para dar 2409 g (87%) de N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida como un sólido cristalino blanquecino.

EJEMPLO 15E

Preparación de fosfato de ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)metilo) de di-*terc*-butilo (**20**)



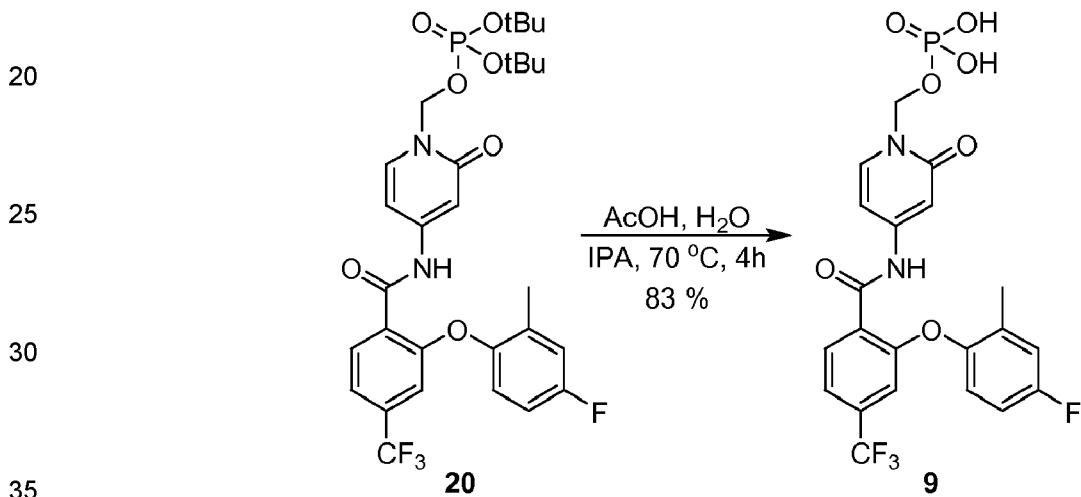
A un reactor de vidrio con camisa de 50 litros equipado con una entrada de N_2 y un agitador mecánico, y con una temperatura de la camisa establecida a 41° C, se añadió N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida (1199,5 g, 2,64 moles, 1,0 eq) bajo nitrógeno. Se añadió acetato de

5 etilo (12 litros) con agitación para producir una suspensión. A la mezcla se añadió di-*terc*-butilfosfato de potasio (792,7 g @ 95% de pureza, 3,03 moles, 1,15 eq), luego TBAI (9,7 g, 0,026 moles, 0,01 eq), y la temperatura de la camisa se aumentó a 71° C durante 20 minutos. La suspensión gelatinosa resultante se agitó durante 4,5 horas, en cuyo punto el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La temperatura de la camisa se aumentó a 30° C durante 15 minutos, y luego se añadió agua (6 litros) con agitación. La capa acuosa se drenó, y luego la capa orgánica se lavó dos veces con agua (1 X 3,6 litros, luego 1 X 2,4 litros). La capa orgánica se concentró hasta 3,0-3,5 volúmenes a 40° C usando un rotavapor. Se añadió heptano (1,8 litros) como un antisolvente, y luego se desconectó el calentador del baño rotovapor, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a 40 rpm durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío a 45° C para dar 1417,7 g (88%) de fosfato de ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo de di-*terc*-butilo (**20**) como un sólido ámbar claro cristalino.

10

EJEMPLO 15F

15 Preparación de dihidrogenofosfato de(4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo (**9**)



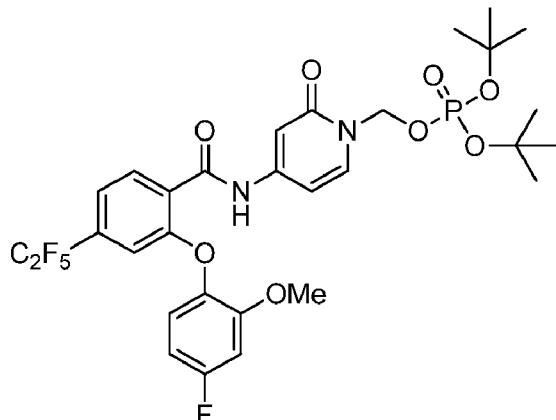
A un reactor de vidrio con camisa de 72 litros equipado con una entrada de N₂ y un agitador mecánico, y con una temperatura de la camisa establecida a 40° C, se añadió fosfato de ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo (**20**, 2820,9 g, 4,49 moles, 1,0 eq) y alcohol isopropílico (25,4 litros, 9,0 volúmenes). La mezcla se agitó a 200 rpm, y se añadió ácido acético (14,1 litros, 5,0 volúmenes), dando como resultado una solución transparente. La solución clara se filtró mediante pulimento y se transfirió a un sistema de reactor de vidrio con camisa de 50 litros con agitación a 100 rpm. Se añadió agua (5,6 litros) y la temperatura de la camisa se aumentó a 71° C durante 20 minutos. Después de 4,5 horas de agitación y calentamiento, el análisis de HPLC indicó que la reacción se había completado. La temperatura de la camisa se redujo a 19° C durante 3 horas, y el producto comenzó a cristalizar fuera de la solución. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con acetona (5 litros). El sólido se añadió de nuevo al recipiente del reactor, se añadió acetona (8,5 litros), la temperatura de la camisa se aumentó a 45° C durante 10 minutos, y se agitó la suspensión. Después de 40 minutos, la temperatura de la camisa se aumentó a 20° C durante 30 minutos, y el sólido cristalino se recogió por filtración, se enjuagó con acetona (5 litros) y se secó al vacío a 50° C para dar 1917,7 g (83%) de dihidrogenofosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo (**9**) como un sólido blanco cristalino.

EJEMPLO 15G

Preparación de N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida (**21**)

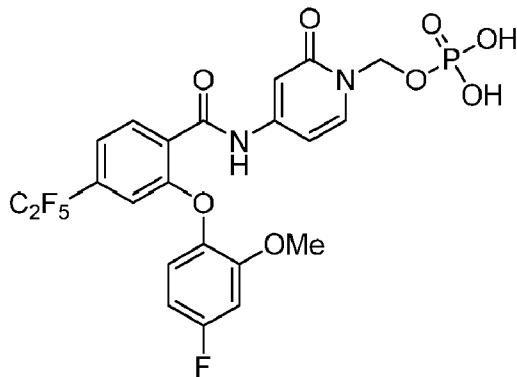
60

65



Una solución de 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)benzamida (**2a**) (99,9 mg, 0,2115 mmol) y cloroformiato de clorometilo (32,73 mg, 22,04 μ l, 0,2538 mmol) en DCM (900 μ l) y DMF (100 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (gas desprendido). La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se recogió en DMF (999 μ l), se añadieron di-terc-butoxifosforiloxipotasio (105,0 mg, 0,4230 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (7,81 mg, 0,021 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna (4 g de sílice; 0-100% de EtOAc en hexanos) dio [4-[[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)benzoyl]amino]-2-oxo-1-piridil]metilfosfato de di-terc-butilo (**21**) (35 mg, 0,05039 mmol, 23,8%) como un aceite claro. ESI-MS m/z calc. 694.18787, encontrado 695.4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,78.

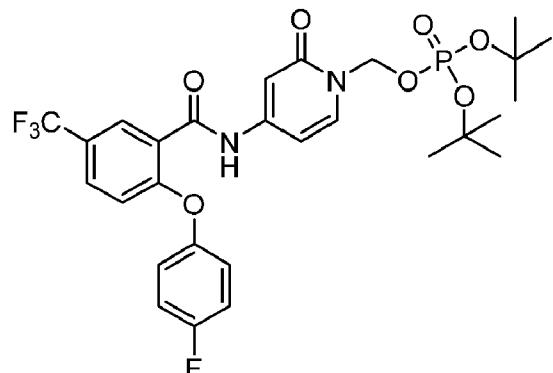
30 EJEMPLO 15H Preparación de N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil) benzamida (2)



50 Una solución de [4-[[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)benzoyl]amino]-2-oxo-1piridil]metilfosfato de di-terc-butilo (**21**) (35 mg, 0,05039 mmol) en CH_3CN (700,0 l), agua (700,0 μ l) y AcOH (700,0 μ l) se calentó a reflujo durante 1 hora y después se evaporó hasta la sequedad. El material fue luego co-evaporado con CH_3CN (3x), triturado con CH_3CN , filtrado, lavado con CH_3CN y desecado para dar dihidrogenofosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)benzoyl]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**2**) (13 mg, 0,02210 mmol, 43,9%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6 -85% H_3PO_4 ac. como patrón interno-0 ppm) δ - 1.93 (t, J = 9.7 Hz, 1H) ppm.

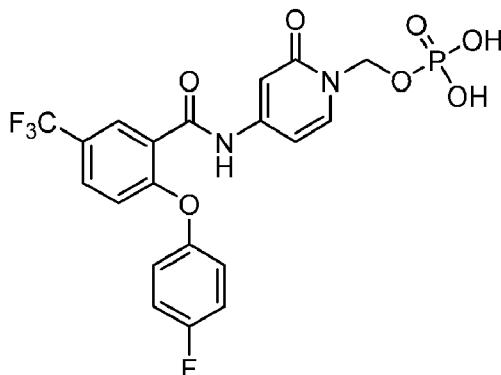
55 EJEMPLO 15I

60 Fosfato de [4-[[2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)benzoyl]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (**22**)



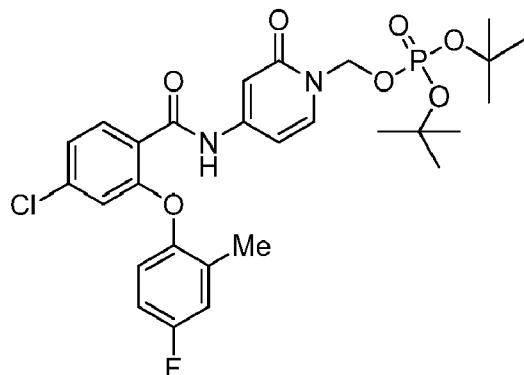
EJEMPLO 15J

30 Dihidrogenofosfato de[4-[[2-(4-fluorofenoxy)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (18)



EJEMPLO 15K

60 Fosfato de [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxy)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-*terc*-butilo (**23**)

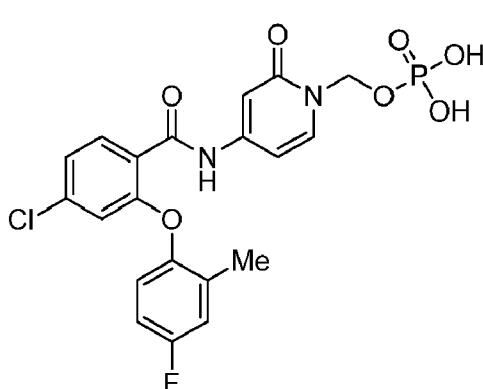


20 A una solución de 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)benzamida (13a) (99 mg, 0,2656 mmol) y cloroformiato de clorometilo (82,19 mg, 55,35 ml, 0,6374 mmol) en THF (2 ml) se añadió DMF (0,2 ml) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se recogió en DMF (1 ml), se añadieron di-terc-butoxifosforiloxipotasio (263,7 mg, 1,062 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (9,810 mg, 0,02656 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna (12 g de sílice; 0-100% de EtOAc en Hx) dio fosfato de [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (**23**) (35 mg, 0,05882 mmol, 22,2%) como una espuma clara. ESI-MS m/z calc. 594.1698, encontrado 595.5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,77 minutos.

25

EJEMPLO 15L

30 Dihidrogenofosfato de [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (13)

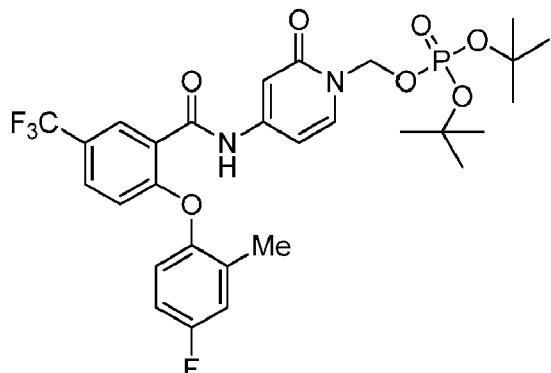


50 Una solución de fosfato de [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (**23**) (35 mg, 0,05882 mmol) en CH₃CN (700,0 µl), agua (700,0 µl) y AcOH (0,7 ml, 12,31 mmol) se calentó a 90° C durante 20 min y después se evaporó y se coevaporó con CH₃CN (3x). El material se trituró con CH₃CN, se filtró, se lavó con CH₃CN y se desecó para dar dihidrogenofosfato de [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**13**) (13 mg, 0,02558 mmol, 43,5%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 482.0446, encontrado 483.4 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1.41 minutos. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄ ac. como estándar interno - 0 ppm) δ-2,15 (t, J = 9,7 Hz) ppm.

55

EJEMPLO 15M

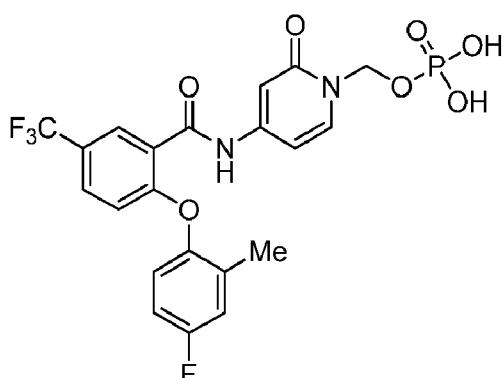
60 Fosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (**24**)



15 A una solución de 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida (**10a**) (102 mg, 0,2510 mmol) y cloroformiato de clorometilo (77,67 mg, 52,30 ml, 0,6024 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió DMF (200 μl) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este momento, se añadió más cloroformiato de clorometilo (77,67 mg, 52,30 μl , 0,6024 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 70° C durante 25 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se recogió en DMF (3 ml), di-*terc*-butoxifosforiloxipotasio (249,3 mg, 1,004 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (9,271 mg, 0,02510 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna (12 g de sílice; 0-100% de EtOAc en Hx) dio fosfato de [4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-*terc*-butilo (**24**) (23 mg, 0,03659 mmol, 14,6%) como un cristal transparente. ESI-MS m/z calc. 628.19617, encontrado 629.5 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,78 minutos

30 EJEMPLO 15N

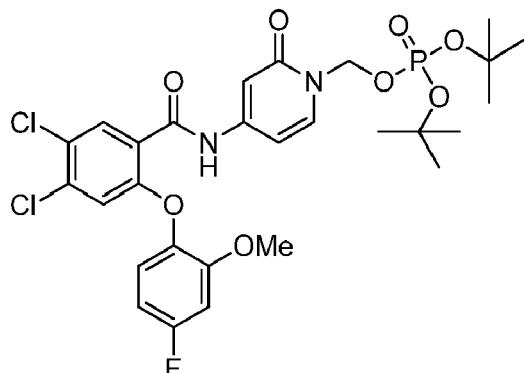
Dihidrogenofosfato de [4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**10**)



50 Una solución de fosfato [4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-*terc*-butilo (**24**) (23 mg, 0,03659 mmol) en CH_3CN (460,0 μl), agua (460,0 μl) y AcOH (460,0 μl) se calentó a 90° C durante 15 min luego se evaporó y co-evaporó con CH_3CN (3x). El material se trituró con CH_3CN , se filtró, se lavó con CH_3CN y se desecó para dar dihidrogenofosfato de [4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**10**) (6 mg, 0,01104 mmol, 30,2%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 516.0709, encontrado 517.4 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,45 minutos. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d_6 -85% H_3PO_4 ac. como patrón interno-0 ppm) δ -2.17 (t, J = 9.7 Hz) ppm.

60 EJEMPLO 15O

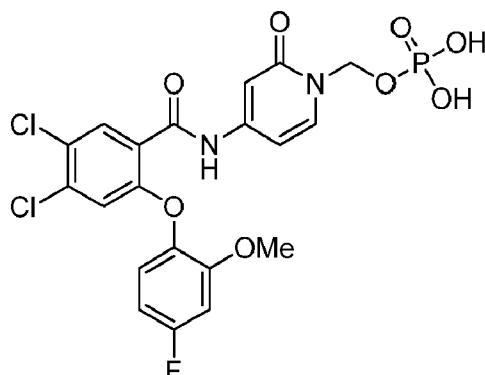
Fosfato de [4-[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-*terc*-butilo (**25**)



A una solución de 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)benzamida (**1a**) (101 mg, 0.2386 mmol) y cloroformiato de clorometilo (36,92 mg, 24,86 ml, 0,2863 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió DMF (200 μl) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este momento, se añadió THF (1 ml) seguido de más cloroformiato de clorometilo (36,92 mg, 24,86 μl , 0,2863 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron más DMF (1 ml) y cloroformiato de clorometilo (36,92 mg, 24,86 μl , 0,2863 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 70° C durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se recogió en DMF (1,010 ml), se añadió di-terc-butoxifosforiloxipotasio (118,5 mg, 0,4772 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (8,813 mg, 0,02386 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante 4 h. La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna (12 g de sílice; 0-100% de EtOAc en Hx) dio fosfato de [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (25) (40 mg, 0,06197 mmol, 26,0%) como un vidrio transparente. ESI-MS m/z calc. 644.12573, encontrado 647.3 ($\text{M}+1$)⁺. Tiempo de retención: 0,81 minutos

EJEMPLO 15P

Dihidrogenofosfato de [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**1**)



50

Una solución de fosfato de [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo de di-terc-butilo (40 mg, 0,06197 mmol) en CH_3CN (800,0 μl), agua (800,0 μl) y AcOH (800 μl , 14,07 mmol) se calentó a 90° C durante 15 min y luego se evaporó y se coevaporó con CH_3CN (3x). El material se trituró con CH_3CN , se filtró, se lavó con CH_3CN y se desecó para dar dihidrogenofosfato de [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo (**1**) (19 mg, 0,03385 mmol, 54,6%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 532,00055, encontrado 533,3 ($\text{M}+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,5 minutos. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6 -85% H_3PO_4 ac. como patrón interno -0 ppm) δ - 2.12 (t, J = 9.4 Hz) ppm.

60

Los compuestos **3-8**, **11**, **12** y **14-17** pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos anteriormente para preparar los compuestos **1**, **2**, **9**, **10**, **13** y **18**.

EJEMPLO 15Q

65

5 Se preparó una dispersión secada por pulverización del compuesto 9 con HPMCAS al 50% como sigue. Se añadió el compuesto 9 (14 gramos) a un vaso de precipitados (1000 ml), seguido de 400 ml de THF/H₂O (95:5) y 100 ml de MeOH. El material se agitó durante 1 h dando una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se disolvieron 14 gramos de succinato de acetato de hidroxipropilmethylcelulosa de grado HF (HPMCAS-HF) en 100 ml de THF y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las dos soluciones se combinaron y se agitaron continuamente mientras se secaban por pulverización con un Secador de Pulverización Buchi Mini con los siguientes parámetros:

10	T entrada (punto de ajuste)	78° C
	T salida (inicio)	38° C
	T salida (final)	35° C
	Presión de nitrógeno	5171 mbar (75 psi)
15	Aspirador	100 %
	Bomba	20 %
	Rotómetro	60 mm
	Presión del filtro	-50 mbar
20	Temperatura del condensador	-5° C
	Tiempo de ejecución	3 h

25 Se recuperaron aproximadamente 18,2 g de la Forma C amorfía del compuesto 9 como dispersión seca por pulverización (65% de rendimiento). La forma C amorfía del compuesto 9 en la dispersión seca por pulverización se confirmó por XRPD (Figura 5) y DSC, que muestra una temperatura de transición vítreo de 96° C.

30 Se preparó una Forma C amorfía pura del compuesto 9 mediante dispersión secada por pulverización de acuerdo con las condiciones tratadas anteriormente, excepto que no se añadió polímero HPMCAS. La forma C amorfía pura del compuesto 9 en la dispersión secada por pulverización se confirmó por XRPD (Figura 6).

35 La estructura de la Forma B cristalina del compuesto 9 se confirmó por análisis de difracción de rayos X de cristal único (Figura 1) Los datos de difracción de cristal único se adquirieron en un difractómetro Bruker Apex II equipado con una fuente de Cu K-alfa de tubo sellado (radiación Cu K α , $\gamma = 1,54178 \text{ \AA}$) y un detector Apex II CCD. Se seleccionó un cristal en forma de placa incoloro con dimensiones de 0,01 x 0,05 x 0,05 mm para la recogida de datos. Se obtuvieron tres lotes de 40 fotogramas separados en espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y parámetros de células iniciales. Los parámetros de células finales se obtuvieron y refinaron después de completar la recogida de datos en base al conjunto de datos completo.

40 40 Se obtuvo un conjunto de datos de difracción de espacio recíproco a una resolución de 0.84 \AA usando pasos de 1.0 ° usando exposiciones de 60 segundos para cada cuadro de ángulo bajo y 120 segundos para cada cuadro de ángulo alto. La observación del cristal después de la recolección de datos no mostró signos de descomposición.

45 45 Los datos se recogieron, refinaron y redujeron usando el software Bruker Apex. La estructura se resolvió usando el programa(s) SHELXS97 (Sheldrick, 1990); y la estructura se refinó usando el programa SHELXL97 (Sheldrick, 1997). El cristal muestra una célula monoclinica con un grupo espacial P2₁/c. Los parámetros de la red son $a = 20.194(9)\text{\AA}$, $b = 9.205(4)\text{\AA}$, $c = 11.956(5)\text{\AA}$, $\beta = 95.213(8)^\circ$. Volumen = 2213.4(17) \AA^3 . Las reflexiones de ángulo alto fueron débiles, lo que llevó a un factor R alto del 9,8%. Sin embargo, se ordenó la estructura y había una molécula independiente de simetría en la estructura.

55

60

65

Tabla 3. Datos Analíticos para Compuestos e Intermedios

Comp. N°	Tiempo de Retención de LCMS en minutos	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
5			
1	1.50	533.3	(DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm
10			
1a	1.57	423.3	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm
15			
2	1.54	583.4	(DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm
20			
2a	1.62	473.3	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm
25			
3a	1.53	393.1	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm
30			
4a	1.56	423.2	
5a	1.8	459.5	
35			
6a	1.59	443.5	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H) ppm
40			
7a	1.52	389.1	
45			
8a	1.93	459.3	(DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
50			
9	1.79	407.1	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
55			
9a	1.79	407.1	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
60			
10	1.45	517.4	(DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm
65			
10a	1.6	407.2	(DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm
70			
11a	1.57	427.2	(DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
75			
12a	1.57	373.1	
80			
13	1.41	483.4	(DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm.

(continuación)

Comp. N°.	Tiempo de Retención de LCMS en minutos	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
5	13a 1.57	373.2	(DMSO-d ₆) δ 11.48 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
10	14a 1.64	393.1	
15	15a 1.48	359.2	(DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
20	16a 1.55	411.17	
25	17a 1.83	459.3	(DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
30	18 1.39	503.4	(DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm
35	18a 1.72	393.1	(DMSO-d ₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (tdd, J = 6.9, 5.9, 3.4 Hz, 5H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H) ppm

EJEMPLO 16

30 ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE Na_V DE COMPUESTOSMétodo de ensayo de potencial de membrana óptica E-VIPR con estimulación eléctrica

35 Los canales de sodio son proteínas dependientes del voltaje que pueden activarse induciendo cambios de voltaje en la membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652 se conocen como E-VIPR. El instrumento comprende un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras registra simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje, y un dispositivo para insertar electrodos en el pocillo. Bajo control informático integrado, este instrumento pasa los protocolos de estímulos eléctrico programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación. El ensayo E-VIPR se realiza de acuerdo con el siguiente procedimiento (que incluye reactivos y soluciones, protocolo de ensayo, y análisis de datos). Por simplicidad, el procedimiento se describe en tiempo pasado, pero se entenderá que este procedimiento se aplica a los ensayos realizados en el pasado (si los hay) y a los ensayos realizados en el futuro (si los hay).

40 45 50 55 60 65 24 horas antes del ensayo en E-VIPR, se sembraron células HEK que expresan Nav1.8 humano en placas revestidas con poli-lisina de 384 pocillos a 15.000-20.000 células por pocillo. Se cultivaron células HEK en medio (la composición exacta es específica para cada tipo de célula y subtipo de Na_V) complementado con 10% de SFB (Suero Bovino Fetal, calificado; GibcoBRL N° 16140-071) y 1% de Pen-Strep (Penicilina-Estreptomicina; GibcoBRL N° 15140-122). Las células se cultivaron en matraces tapados ventilados, en 90% de humedad y 5% de CO₂.

Reactivos y soluciones:

55 100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma N° P2443), en DMSO seco

55 Placas de Compuesto: placa de fondo redondo de 384 pocillos, por ejemplo Corning de Fondo Redondo de Polipropileno de 384 pocillos N° 3656

60 Placas de células: placa tratada con cultivo de tejidos de 384 pocillos, por ejemplo, Greiner N° 781091-1B

65 10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora N° 00-100-010) en DMSO seco

65 10 mM CC2-DMPE (Aurora N° 00-100-008) en DMSO seco

200 mM ABSC1 en H₂O

5 Tampón Baño 1: Glucosa 10mM (1,8g/l), Cloruro de Magnesio (Anhidro), 1mM (0.095g/l), Cloruro de Calcio, 2mM (0.222g/l), HEPES 10mM (2I38g/l), Cloruro de Potasio, 4I5 mM (0,335 g/l), cloruro de sodio 160 mM (9,35 g/l).

10 5 Solución de Colorante de Hexilo: Tampón Baño 1 + 0,5% de β-ciclodextrina (elaborada antes del uso, Sigma N° C4767), 8 μM de CC2-DMPE + 2,5 μM de DiSBAC₆(3). Para elaborar la solución se añadió volumen de de 10% de stock de F127 Plurónico igual a los volúmenes de CC2-DMPE + DiSBAC₆(3). El orden de preparación fue mezclar primero Pluronico y CC2-DMPE, luego añadir DiSBAC₆(3) mientras se agitaba con vórtice, y luego añadir Baño1 + β-ciclodextrina.

Protocolo de ensayo:

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

20 2) Solución de Colorante de Hexilo preparada.

25 3) Placas celulares preparadas. En el día del ensayo, se aspiró el medio y las células se lavaron tres veces con 100 μl de Solución de Baño 1, manteniendo 25 μl de volumen residual en cada pocillo.

30 4) 25 μl dispensados por pocillo de Solución de Colorante de Hexilo en las placas celulares. Incubados durante 20-35 minutos a temperatura ambiente o condiciones ambientales.

35 5) 80 μl dispensados por pocillo de Baño 1 en placas de compuesto. Se añadió Amarillo-17 ácido (1 mM) y el Cloruro de Potasio se alteró de 4,5 a 20 mM dependiendo del subtipo de NaV y la sensibilidad del ensayo.

40 6) Las placas celulares se lavaron tres veces con 100 μl por pocillo de Baño 1, dejando 25 μl de volumen residual. Luego se transfirieron 25ul por pocillo de Placas de Compuesto a Placas celulares. Se incubaron durante 20-35 minutos a temperatura ambiente/condiciones ambientales.

35 7) Placa de Lectura en E-VIPR. Se usó el amplificador controlado por corriente para administrar impulsos de onda de estimulación durante 10 segundos y una velocidad de escaneo de 200Hz. Se realizó un registro preestímulo durante 0,5 segundos para obtener el valor de referencia de intensidades no estimuladas. La forma de onda estimulante fue seguida por 0,5 segundos de registro post-estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo.

Análisis de Datos

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

$$50 R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460\text{ nm}} - \text{fondo}_{460\text{nm}})}{(\text{intensidad}_{580\text{ nm}} - \text{fondo}_{580\text{nm}})}$$

55 Los datos se redujeron aún más calculando las razones inicial (R_i) y final (R_f). Estos fueron los valores de relación medios durante parte o todo el período de preestimulación, y durante los puntos de muestra durante el período de estimulación. La respuesta al estímulo R = R_f/R_i se calculó y se informó como una función del tiempo.

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

$$65 A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

donde R es la respuesta de relación del compuesto de prueba

EJEMPLO 17

5 ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA ACTIVIDAD de Na_v E INHIBICIÓN DE Los COMPUESTOS DE PRUEBA

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

20 Los compuestos e intermedios seleccionados de la presente invención en la presente son activos contra los canales de sodio $Na_v1.8$ como se mide usando los ensayos descritos en la presente y como se presentan en la Tabla 4 a continuación.

25 **Tabla 4.** Actividad IC_{50} de $Na_v1.8$

Nº de Comp.	IC ₅₀ de $Na_v1.8$ (μ M)
1	0.004
1a	0.001
2	0.028
2a	0.003
3a	0.006
4a	0.011
5a	0.011
6a	0.012
7a	0.013
8a	0.013
9	0.33
9a	0.014
10	0.086
10a	0.017
11a	0.028
12a	0.03
13	0.329
13a	0.03
14 ^a	0.037
15a	0.044
16a	0.05
17a	0.051
18	0.457
18	0.054

EJEMPLO 18

60 **Ensayos IonWorks.** Este ensayo se realiza para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención contra canales $Na_v1.8$. Este ensayo se realiza de acuerdo con el procedimiento siguiente. Por simplicidad, el procedimiento se describe en tiempo pasado, pero se entenderá que este procedimiento se aplica a los ensayos realizados en el pasado (si los hay) y a los ensayos realizados en el futuro (si los hay). Las corrientes de sodio se registraron usando el sistema de pinzamiento de parche automatizado, IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Las células que expresan los subtipos de Na_v se recogieron del cultivo de tejido y se colocaron en

5 suspensión a 0,5-4 millones de células por ml de Baño1. El instrumento IonWorks midió los cambios en las corrientes de sodio en respuesta al pinzamiento de voltaje aplicada de manera similar al ensayo de pinzamiento de parche tradicional, excepto en un formato de 384 pocillos. Usando el IonWorks, se determinaron las relaciones de respuesta a la dosis en modo de pinzamiento del voltaje despolarizando la célula del potencial de retención específico del experimento a un potencial de prueba de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de prueba. La influencia del compuesto sobre las corrientes se midió en el potencial de prueba.

EJEMPLO 19

10 ESTUDIO DE SOLUBILIDAD ACUOSA

15 La solubilidad acuosa de los compuestos 9 y 9a se determinó de acuerdo con el procedimiento siguiente. Los datos de solubilidad se determinaron a condiciones ambientales equilibrando el compuesto con agua en un lecho de agitación durante 24 horas, seguido de centrifugación y separación de las soluciones saturadas. El valor del pH de cada medio se midió antes de la centrifugación, y las soluciones saturadas se ensayaron por HPLC. La solubilidad acuosa del compuesto 9a en agua fue baja (<0,001 mg/ml a pH 6,0) mientras que la solubilidad acuosa del compuesto 9 en agua fue de aproximadamente 0,3 mg/ml.

20 **Tabla 5. Solubilidad Acuosa de los Compuestos 9 y 9a:**

Compuesto	Forma sólida	pH	Solubilidad (mg/ml)
9a	cristalino	6.0	<0.001
9a	cristalino	1.2	<0.001
9	cristalino	1	0.002
9	cristalino	3	0.11
9	cristalino	3.3	0.24
9	cristalino	5	0.42
9	cristalino	7	0.50
9	cristalino	8	2.24

EJEMPLO 20

35 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

40 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos seleccionados de esta invención se determinaron en los experimentos descritos a continuación. Los procedimientos analíticos generales y los protocolos experimentales específicos se emplearon como sigue:

45 Procedimientos Analíticos Generales

45 Los siguientes procedimientos analíticos generales se emplearon en los experimentos farmacocinéticos descritos a continuación:

50 **Análisis de Muestras.** Las concentraciones del compuesto 9 y el compuesto 9a en plasma se determinaron usando un método de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas en tandem (HPLC/MS/MS). Antes de la extracción, las muestras de plasma se diluyeron usando plasma blanco con un factor de dilución apropiado, según fuera necesario, dependiendo del nivel de dosis. El compuesto 9a y el compuesto 9 junto con el estándar (IS) se extrajeron del plasma (diluido), 20 μ l cada uno, mediante precipitación de proteínas directa con acetonitrilo (relación 1:25 de plasma/acetonitrilo). Después de la centrifugación, el extracto sobrenadante (10 μ l) se inyectó en el sistema LC/MS/MS. El sistema de HPLC incluía una columna Phenomenex Synergy Kinetix C8, 2,6 micras, 2,0 mm de diámetro x 75 mm de longitud eluída con una fase móvil de gradiente que consistía de 0,1% de ácido fórmico en agua o en acetonitrilo.

55 Los analitos se detectaron mediante MS/MS con ionización por Electrospray (ESI) en el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 1 a 10 ng/ml para el compuesto 9a y de 2,5 a 25 ng/ml para el compuesto 9. El intervalo lineal del ensayo fue de 1 o 10 a 10000 ng/ml para el compuesto 9a y de 2,5 o de 25 a 10000 ng/ml para el compuesto 9. La precisión del ensayo intradiario e interdiario estuvo dentro del 20% de los valores nominales. La variabilidad del ensayo intra- e interdía fue del \leq 20%.

60 **Análisis de Datos Farmacocinéticos.** Se analizaron los perfiles de concentración-tiempo en plasma del compuesto 9a y el compuesto 9 mediante métodos farmacocinéticos no compartimentales usando Watson LIMS versión 7.4 SP3 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Filadelfia, PA)

65 Se determinaron los parámetros farmacocinéticos clave como $AUC_{completo}$, AUC_{extra} , C_{max} , t_{max} , Cl , Vss y

t_{1/2}:

5 Análisis Estadístico de Datos. Se calcularon los datos estadísticos descriptivos de los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la media, la desviación estándar (DE), usando el Watson LIMS versión 7.4 SP3 o Microsoft Excel 2000.

Estudio Oral en Monos

10 Se administró a monos cynomolgus macho o hembra (n=3 por grupo de dosis) dosis de PO nominales individuales de 10, 40, 100, 300, 500, 750 y 1000 mg/kg de compuesto 9 por alimentación forzada. El compuesto 9 se formuló en 30% de PEG400 y 10% de TPGS en agua o 5% de TPGS, 5% de PVP-K30 en 50 mM de citrato, pH 5. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación, y se alimentaron dos horas después de la dosis. El agua estaba disponible antes y después de la dosificación.

15 Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 0,25 ml cada una) mediante un catéter de arteria carótida antes de la dosificación y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 horas después de la dosis. Cada muestra de sangre se recogió en un tubo que se mantuvo en hielo húmedo y contenía EDTA de potasio como anticoagulante. El plasma se separó y almacenó a aproximadamente -70° C hasta el análisis.

20 Las muestras de plasma se analizaron usando un método de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS) para determinar las concentraciones de compuesto 9a y compuesto 9 con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 1,00 a 10,0 ng/ml para el compuesto 9a, y 10,0 a 25,0 ng/ml para el compuesto 9. Los datos de la concentración en plasma frente al tiempo del compuesto 9a se sometieron a análisis farmacocinético (PK) no compartimental. Los resultados de este análisis se proporcionan en la Tabla 7. Para el compuesto 9, las concentraciones en plasma estaban por debajo del LLOQ para la mayoría de las muestras, y no se pudo realizar ningún análisis de PK.

Tabla 7. Datos Farmacocinéticos del Estudio Oral en Monos

Dosis Nominal (mg/kg)	Formulación	Analito	AUC _{extra} (μg·hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hora)
10	30% PEG400/10% TPGS/60% agua	Comp. 9a	21.5 ± 13.7	1.13 ± 0.187	4.67 ± 3.06	8.57 ± 2.75
40	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	62.4 ± 23.8	4.50 ± 0.51	3.33 ± 1.15	9.58 ± 3.91
100	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	49.6 ± 10.7	3.34 ± 0.34	4.00 ± 0.00	7.04 ± 0.36
300	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	93.4 ± 22.7	5.77 ± 1.46	2.67 ± 1.15	11.6 ± 2.3
500	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	124 ± 6.0	5.76 ± 1.69	6.00 ± 3.46	9.80 ± 1.08
750	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	138 ± 47.3	7.49 ± 3.13	6.67 ± 4.62	13.1 ± 3.1
1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	176 ± 20.7	7.88 ± 0.80	4.00 ± 0.00	13.5 ± 3.1

N = 3 monos por nivel de dosis, media ± desviación estándar

Estudio Oral en Ratas

50 Se administró a grupos de ratas Sprague Dawley macho y hembra (n = 3 por grupo de dosis) dosis orales nominales individuales de 10, 100, 400, 640, 1000 mg/kg (para machos) y 30, 100, 300, 640, 1000 mg/kg (para hembras) del compuesto 9 por alimentación forzada. El compuesto 9 se formuló en 30% de PEG400 y 10% de TPGS en agua o 5% de TPGS, 5% de PVP-K30 en 50 mM de Citrato, pH 5. Los animales tuvieron acceso libre a comida y agua antes y después de la dosificación. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 0,25 ml cada una) mediante un catéter de arteria carótida antes de la dosificación y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 horas después de la dosis. Cada muestra de sangre se recogió en un tubo que se mantuvo en hielo húmedo y contenía EDTA de potasio como anticoagulante. El plasma se separó y se almacenó a aproximadamente -70° C hasta el análisis.

60 Las muestras de plasma se analizaron usando un método de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS) para determinar las concentraciones de compuesto 9a y compuesto 9 con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 1 a 25 ng/ml para el compuesto 9a y 2,5 a 25 ng/ml para el compuesto 9. Los datos de concentración de plasma frente al tiempo del compuesto 9a se sometieron a análisis farmacocinético (PK) no compartimental. Los resultados de este análisis se proporcionan en la Tabla 8. Para el compuesto 9, las

concentraciones en plasma estaban por debajo del LLOQ para la mayoría de las muestras, y no se pudo realizar ningún análisis de PK.

Tabla 8. Datos Farmacocinéticos del Estudio Oral en Ratas

Género	Dosis Nominal (mg/kg)	Formulación	Analito	AUC _{extra} (μg · hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hora)
Machos	10	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	3.6 ± 0.24	0.29 ± 0.05	5.33 ± 2.31	3.80 ± 0.73
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	24.8 ± 4.6	1.67 ± 0.19	8.00 ± 0.00	5.36 ± 2.37
	400	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	68.6 ± 25.7	3.74 ± 1.25	5.67 ± 4.04	5.20 ± 1.96
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	74.9 ± 24.1	4.76 ± 0.98	6.00 ± 3.46	6.91 ± 1.84
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	88.5 ± 41.0	4.54 ± 0.91	6.67 ± 2.31	7.95 ± 2.24
Hembras	30	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	99.2 ± 6.88	3.33 ± 0.43	6.67 ± 2.31	10.8 ± 1.60
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	187 ± 17.5	5.82 ± 0.58	12.0 ± 0.00	9.15 ± 0.44
	300	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	282 ± 74.2	7.90 ± 1.30	10.7 ± 2.31	13.1 ± 2.65
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	324 ± 32.8	10.0 ± 1.45	9.33 ± 2.31	7.51 ± 1.86
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50mM Citrato pH5	Comp. 9a	345 ± 69.6	10.6 ± 3.58	13.3 ± 9.24	7.90 ± 3.37
Género	Dosis Nominal (mg/kg)	Formulación	Analito	AUC _{extra} (μg · hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hora)

N = 3 ratas por nivel de dosis, Media ± Desviación estándar

Estudio IV en Ratas

Se administró a ratas Sprague Dawley macho (n = 3) una dosis en bolo IV nominal individual de 1 mg/kg de compuesto 9 a través de una cánula de vena yugular. El compuesto 9 se formuló en un vehículo de DMI, que consistía de 35% de PEG400, 15% de etanol, 10% de dimetilisorbida y 40% de (5% de dextrano en agua). Los animales tenían acceso libre a comida y agua antes y después de la dosificación. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 0,25 ml cada una) mediante un catéter de arteria carótida antes de la dosificación y a los 5 minutos, 10 minutos, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 horas después de la dosis. Cada muestra de sangre se recogió en un tubo que se mantuvo en hielo húmedo y contenía EDTA de potasio como anticoagulante. El plasma se separó y se almacenó a aproximadamente -70°C hasta el análisis.

Las muestras de plasma se analizaron usando un método de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS) para determinar las concentraciones de compuesto 9a y compuesto 9 con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 1 ng/ml para el compuesto 9a y 2,5 ng/ml para el compuesto 9. Los datos de la concentración de plasma frente al tiempo se sometieron a un análisis farmacocinético (PK) no compartimental. Los resultados de este análisis se proporcionan en la Tabla 9. Para el compuesto 9, las concentraciones en plasma estuvieron por debajo del LLOQ para la mayoría de las muestras, y no se pudo realizar ningún análisis de PK.

Tabla 9. Datos Farmacocinéticos del Estudio IV en Ratas

Dosis (mg/kg)	Formulación	Analito	C ₀ (μg/ml)	AUC _{completo} (μg * hr/ml)	AUC _{extra} (μg * hr/ml)	t _{1/2} (hora)	Cl (ml/min/kg)	V _{ss} (l/kg)
1	DMI	Comp. 9a	0.259	0.592	0.611	2.43	18.7	3.77

Los estudios descritos anteriormente demuestran que el compuesto 9 se convierte *in vivo* en el compuesto 9a en por lo menos ratas y monos.

Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en la presente sin

apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la técnica. Las realizaciones específicas descritas en la presente se ofrecen solamente a modo de ejemplo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

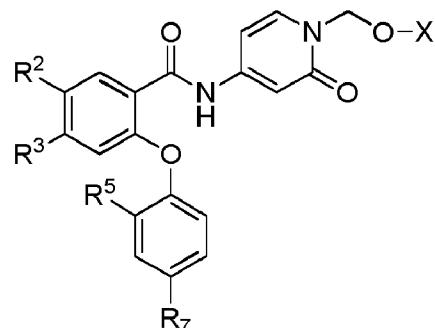
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



20

en donde, independientemente de cada aparición:

R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;

25 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden estar reemplazadas por -O-; y X es -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁺M⁺, -PO(O-)₂•2M⁺, o -PO(O-)₂•D2⁺; M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable; y D2⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable; siempre que R², R³, R⁵, y R⁷ no sean simultáneamente hidrógeno;

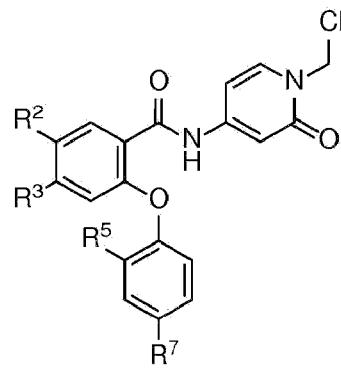
30 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

el proceso que comprendiendo:

35

(i) tratar un compuesto de fórmula B:

40

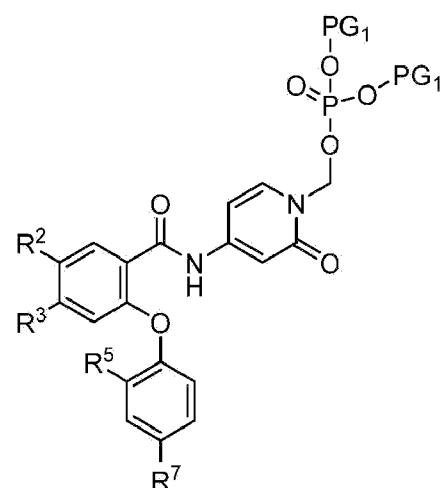


55

con K(PG₁)₂PO₄, (n-Bu)₄NI, DMF, y una base, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula C:

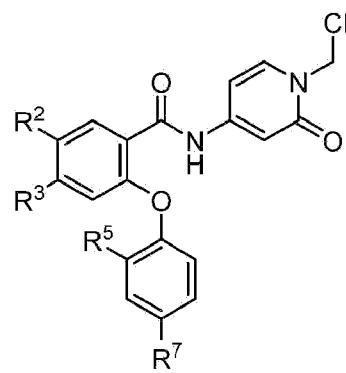
60

65

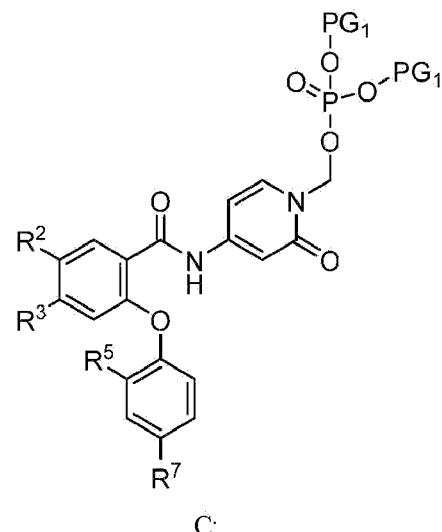


y tratar el compuesto de fórmula C con HOAc, agua, y CH₃CN, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde X es P(O)(OH)₂, o

(ii) tratar un compuesto de fórmula B:



con K(PG₁)₂PO₄, (n-Bu)₄NI, DMF, y una base, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula C:



y tratar el compuesto de fórmula C con HOAc, agua, y CH₃CN, y calentar a una temperatura de 70° C para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde X es P(O)(OH)₂, y adicionalmente tratar el compuesto de

fórmula I, en donde X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, con M^+OH^- o $\text{D}^{2+}(\text{OH}^-)_2$ en 2-MeTHF y a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto de fórmula I, en donde X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}^-)\text{M}^+$, $\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)2\cdot2\text{M}^+$, o $\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)2\cdot\text{D}^{2+}$.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además tratar un compuesto de fórmula A:

5

10

15

20

25

30

40

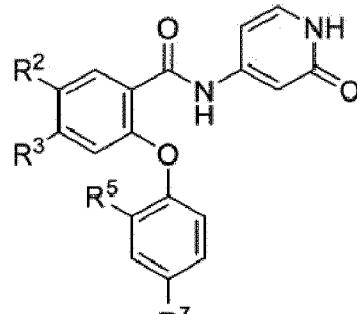
45

50

55

60

65



A

con cloroformiato de clorometilo, CH_2Cl_2 , y DMF para proporcionar el compuesto de fórmula B.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde PG₁ es terc-butilo.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^2 es H;
 R^3 es CF_3 ;
 R^5 es CH_3 ;
 R^7 es F; y
X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^2 es H;
 R^3 es CF_2CF_3 ;
 R^5 es OCH_3 ;
 R^7 es F; y
X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^2 es H;
 R^3 es Cl;
 R^5 es CH_3 ;
 R^7 es F; y
X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^2 es CF_3 ;
 R^3 es H;
 R^5 es CH_3 ;
 R^7 es F; y
X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$

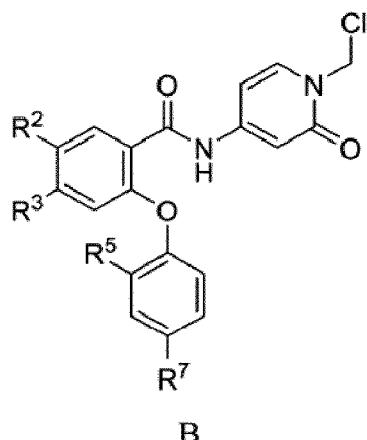
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^2 es CF_3 ;
 R^3 es H;
 R^5 es H;
 R^7 es F; y
X es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

5 R² es Cl;
 R³ es Cl;
 R⁵ es OCH₃;
 R⁷ es F; y
 X es P(O)(OH)₂

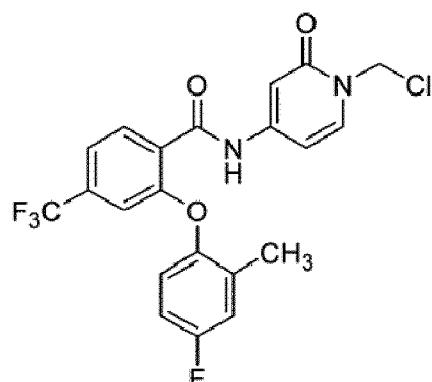
10 10. Un compuesto de fórmula B:



25 en donde independientemente en cada aparición

30 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y
 35 R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-;
 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

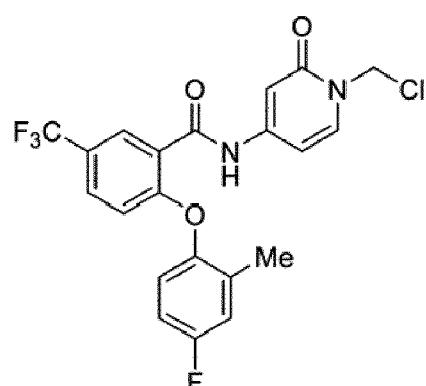
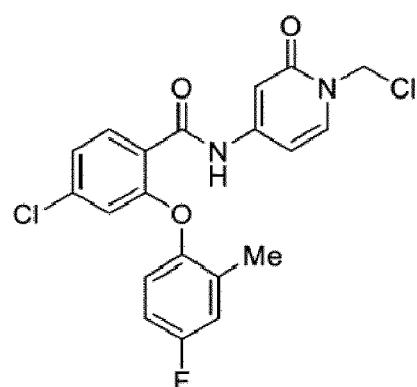
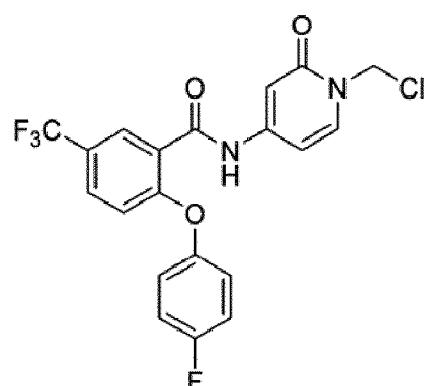
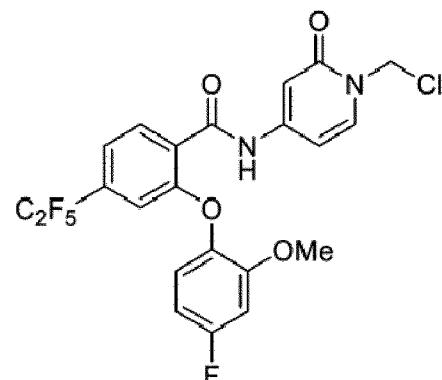
40 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



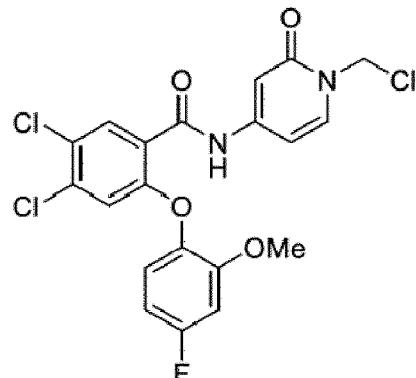
50 N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxy)-4-(trifluorometil)benzamida;

55

65



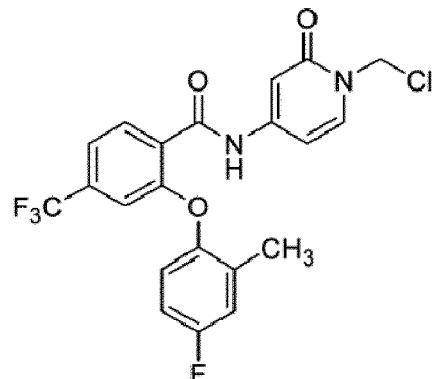
N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida; y



4,5-dicloro-N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)benzamida.

20

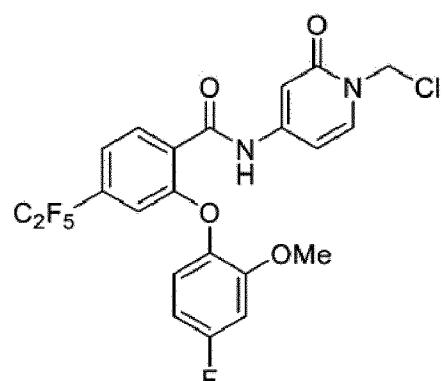
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es:



N-[1-(clorometil)-2-oxo-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxy)-4-(trifluorometil)benzamida.

40

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es:



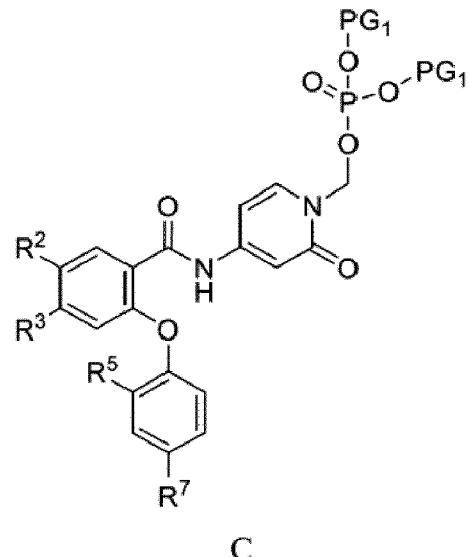
N-(1-(clorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-4-(perfluoroetil)benzamida.

60

14. Un compuesto de fórmula C:

65

5



en donde independientemente en cada aparición

25 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, OH, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar reemplazadas por -O-; y PG₁ es terc-butilo
 en donde "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación;

30 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

35

↓

40

45

50

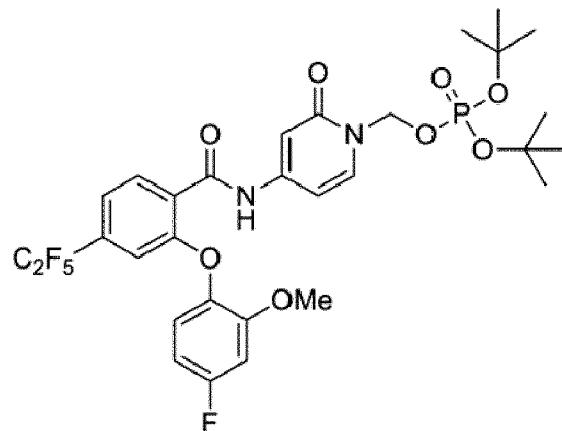
The chemical structure is a complex molecule consisting of a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to a 2'-deoxyribose nucleotide. The nucleotide part includes a 2'-deoxyribose ring, a 3'-phosphate group, and a 5'-trityl group (a trityl ether).

55 Fosfato de di-*terc*-butil [4-[(2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo;

60

65

5



10

15

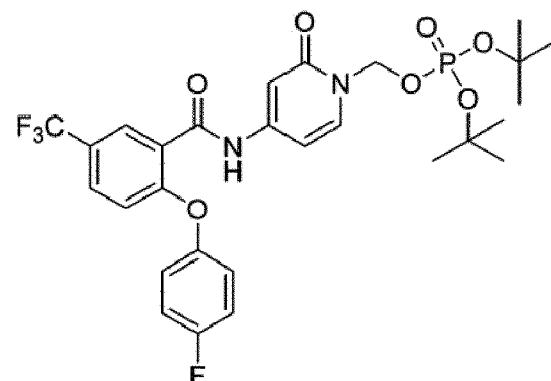
20

Fosfato de di-*terc*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo;

25

30

35



Fosfato de di-*terc*-butil [4-[[2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo;

40

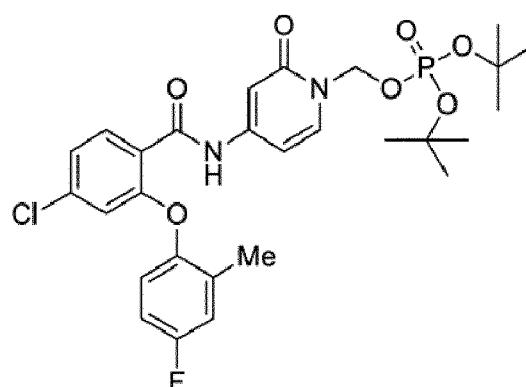
45

50

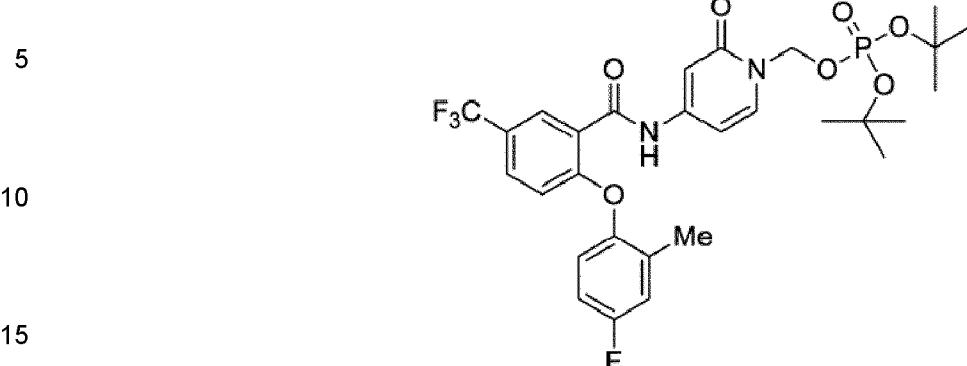
55

60

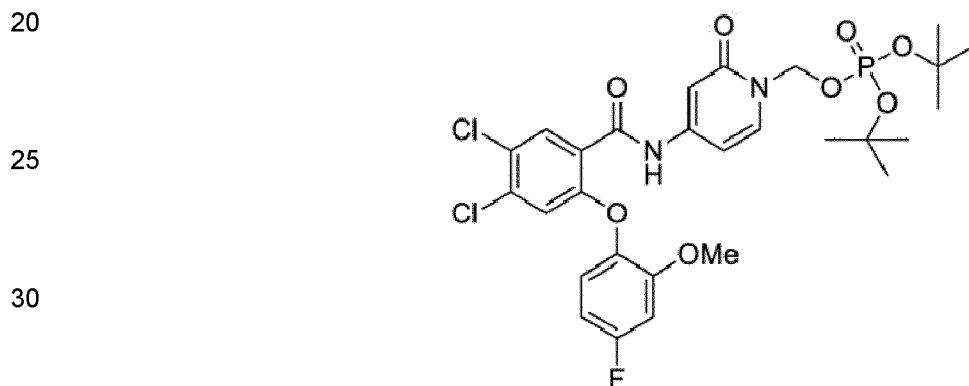
65



Fosfato de di-*tert* butil [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo;

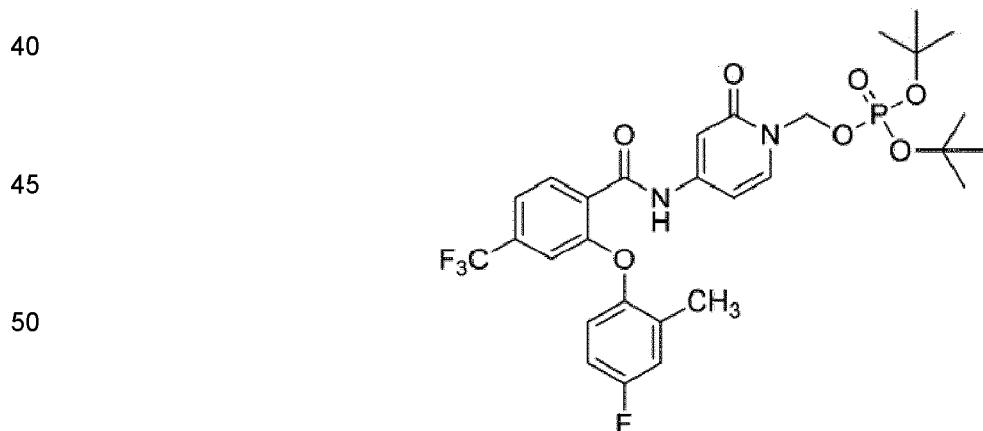


Fosfato de di-terc-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo; y



35 Fosfato de di-terc-butil [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto es:

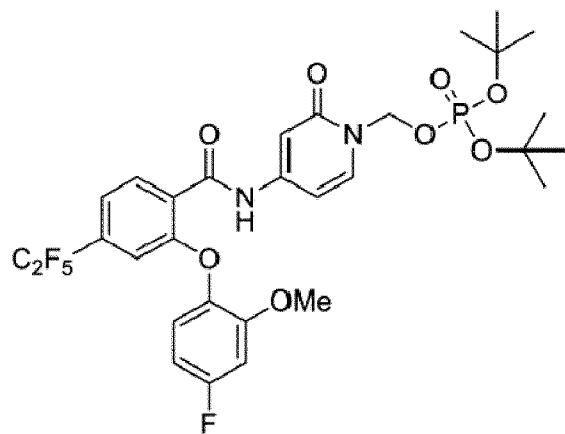


55 Fosfato de di-terc-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto es:

60

65



Fosfato de di-*terc*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)4-(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo.

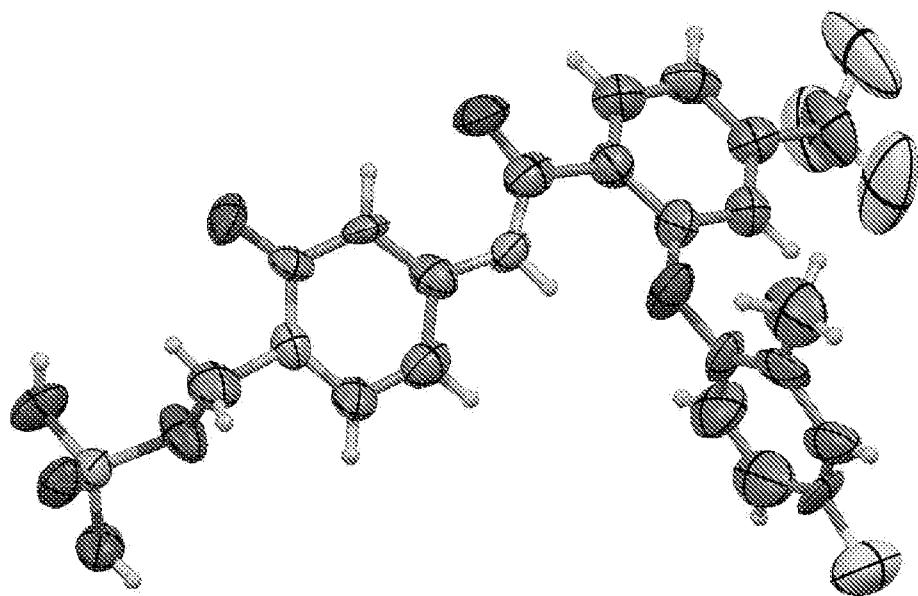


FIGURA 1

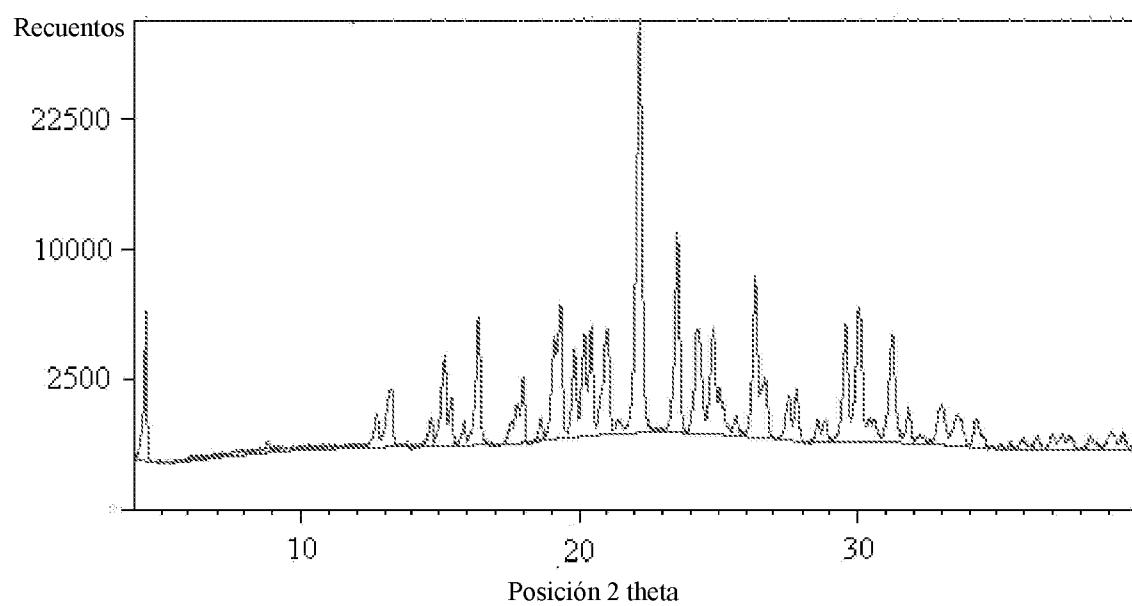


FIGURA 2

ES 2 986 650 T3

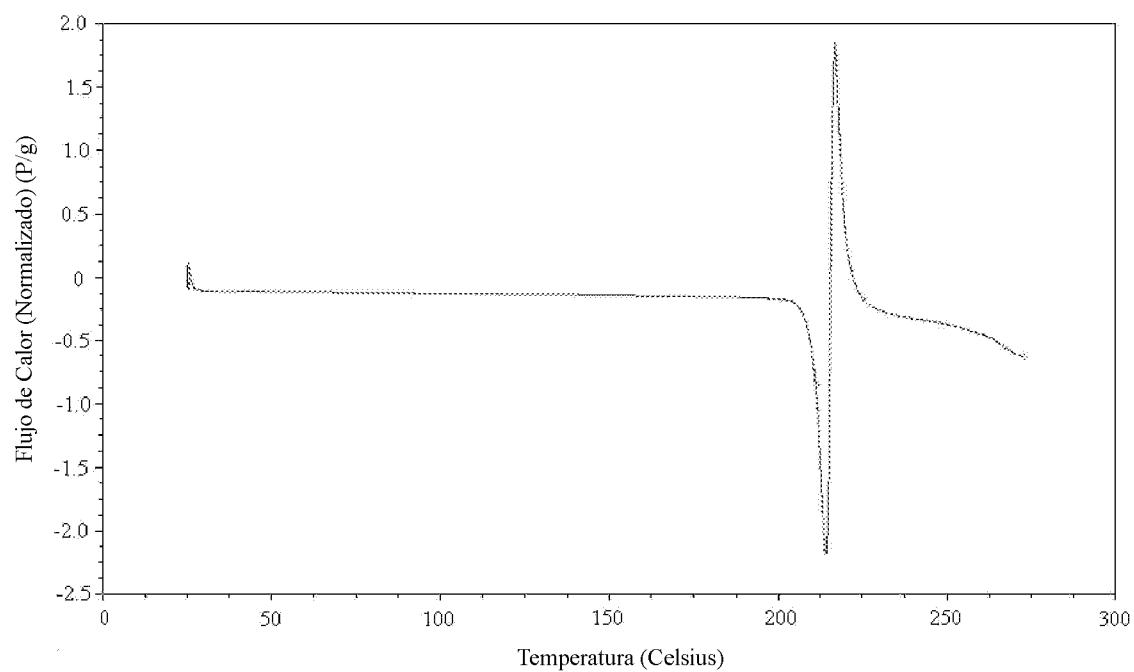


FIGURA 3

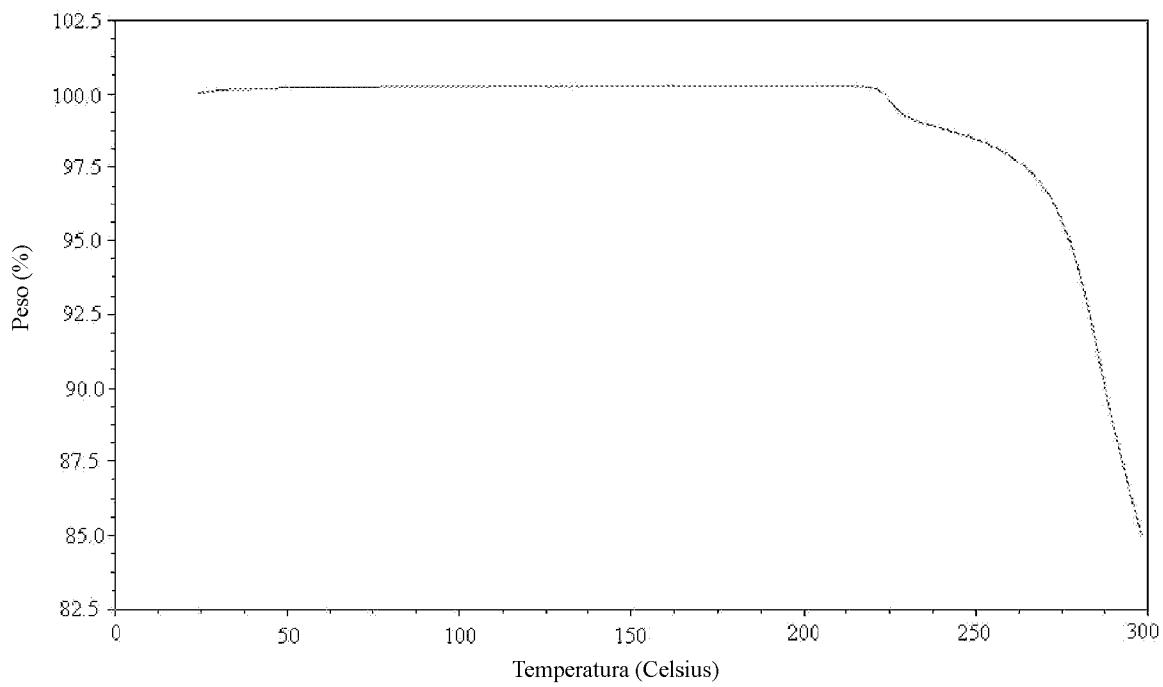


FIGURA 4

ES 2 986 650 T3

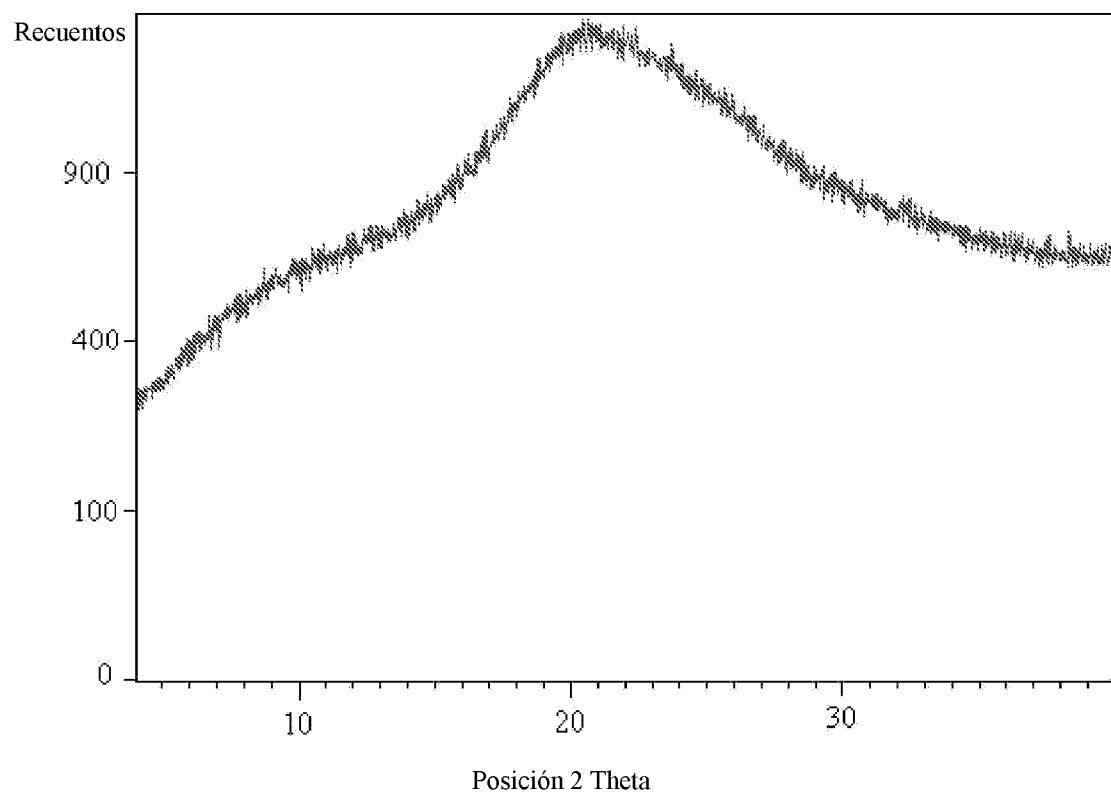


FIGURA 5

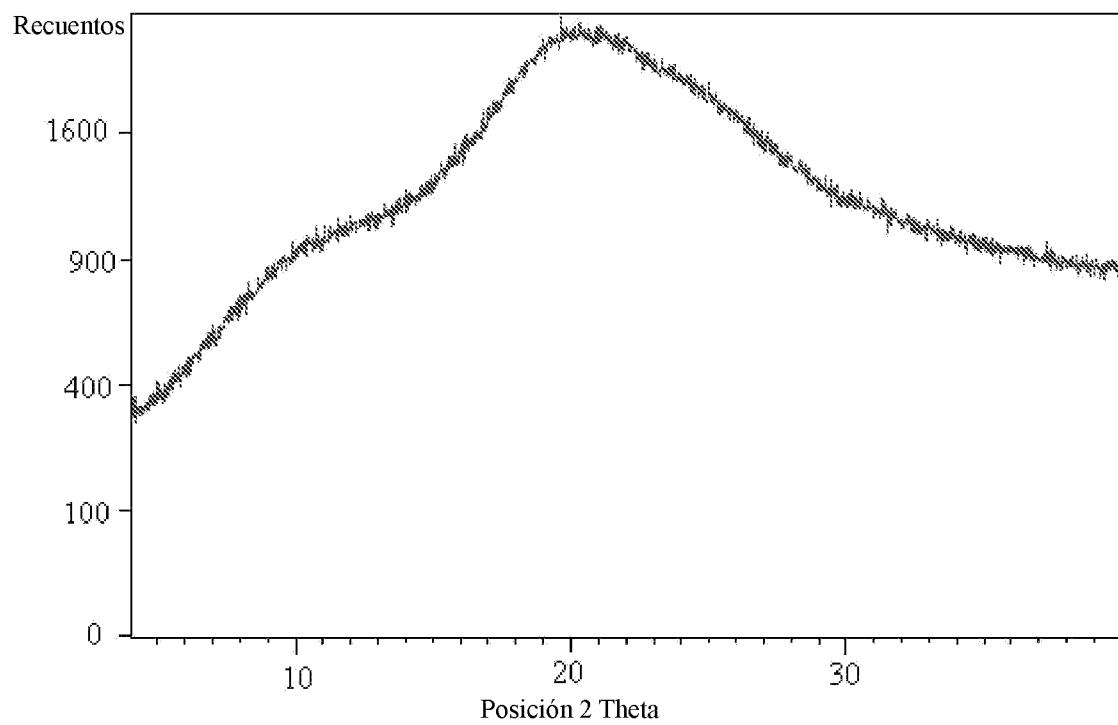


FIGURA 6