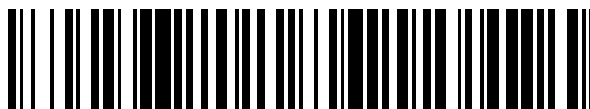


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 356**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2011** **E 11743357 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2590972**

54 Título: **N-sulfonilbenzamidas como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje**

30 Prioridad:

09.07.2010 US 362904 P

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

26.03.2015

73 Titular/es:

PFIZER LIMITED (50.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB y
ICAGEN, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

MARKWORTH, CHRISTOPHER JOHN;
MARRON, BRIAN EDWARD;
RAWSON, DAVID JAMES;
STORER, ROBERT IAN;
SWAIN, NIGEL ALAN;
WEST, CHRISTOPHER WILLIAM y
ZHOU, SHULAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 356 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

N-sulfonilbenzamidas como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje

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

5 Los canales de sodio dependientes de voltaje se encuentran en todas las células excitables, incluyendo los miocitos del músculo y las neuronas del sistema nervioso central y periférico. En las células neuronales, los canales de sodio son responsables principalmente de generar una rápida elevación del potencial de acción. De ese modo, los canales de sodio son esenciales para el inicio y la propagación de las señales eléctricas en el sistema nervioso. Por lo tanto, la función adecuada y apropiada de los canales de sodio es necesaria para la función normal de la neurona. En consecuencia, se piensa que la función anómala de los canales de sodio subyace a una diversidad de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general de trastornos heredados de los canales iónicos) incluyendo epilepsia (Yogeeswari y col., Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5755-6 (2002)) miotonía (Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, JN y col., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

15 En la actualidad existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC). Los nombres para esta familia incluyen SCN_x, SCN_{Ax}, y Na_vx.x. La familia de VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias, Na_v1.x (todos menos SCN6A) y Na_v2.x (SCN6A). La subfamilia Na_v1.x se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo con tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo con tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

20 El VGSC Na_v1.7 (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo con tetrodotoxina y se expresa preferentemente en neuronas simpáticas y sensoriales periféricas. El gen SCN9A se ha clonado de una diversidad de especies, incluyendo ser humano, rata, y conejo y muestra ~90 % de identidad de aminoácidos entre los genes humano y de rata (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un número cada vez mayor de evidencias sugiere que Na_v1.7 puede desempeñar un papel fundamental en diversos estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La supresión del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción de los umbrales de dolor mecánico y térmico y a una reducción o eliminación de las respuestas de dolor inflamatorio (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci USA, 101 (34): 12706-11 (2004)). En los seres humanos, se ha mostrado que la proteína Na_v1.7 se acumula en neuromas, particularmente neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones de obtención funcional de Na_v1.7, tanto familiares como esporádicas, se han asociado a eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor urente e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004), y trastorno de dolor extremo paroxístico (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). Es congruente con esta observación el informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia primaria (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y que la carbamazepina es eficaz en la reducción del número y la gravedad de los ataques de PEPD (Fertleman y col., Neuron., 52(5):767-74 (2006). Otra evidencia del papel de Na_v1.7 en el dolor se encuentra en el fenotipo de las mutaciones de pérdida de función del gen SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en informar de la asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (CIP), un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a los estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado una diversidad de mutaciones diferentes que dan como resultado la pérdida de función del gen SCN9A y el fenotipo CIP (Goldberg y col., Clin Genet., 71(4): 311-9 (2007), Ahmad y col., Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

45 Por lo tanto, los inhibidores de Na_v1.7 son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, particularmente dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor posquirúrgico; y tipos mixtos de dolor que implican las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de espalda y dolor orofacial.

50 Se conocen ciertos inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje útiles en el tratamiento del dolor. De ese modo, el documento de Patente WO-A-2005/013914 desvela derivados de heteroarilamino sulfonilfenilo, el documento de Patente WO-A-2008/118758 aril sulfonamidas y el documento de Patente WO-A-2009/012242 N-tiazolil bencenosulfonamidas.

Sin embargo, existe una creciente necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de Na_v1.7 que sean buenos candidatos de fármacos.

55 Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos del canal Na_v1.7. Es decir, los compuestos preferentes muestran afinidad por el canal Na_v1.7 sobre otros canales Na_v. En particular, deberían mostrar una afinidad por el canal Na_v1.7 que sea mayor que su afinidad por los canales Na_v1.5. De forma ventajosa, los compuestos deberían mostrar poca o ninguna afinidad por el canal Na_v1.5.

La selectividad por el canal $Na_v1.7$ sobre el canal $Na_v1.5$ puede conducir potencialmente a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se piensa que tal selectividad reduce cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda estar asociado a la afinidad por el canal $Na_v1.5$. Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad 10 veces mayor, más preferentemente 30 veces, lo más preferentemente 100 veces, por el canal $Na_v1.7$ cuando se compara con su selectividad por el canal $Na_v1.5$ mientras que se mantiene una buena potencia para el canal $Na_v1.7$.

Además, los compuestos preferentes tendrían una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien desde el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables mientras que aún retienen su perfil de actividad como inhibidores del canal $Na_v1.7$. No serían tóxicos y demostrarían pocos efectos secundarios. Los candidatos ideales a fármacos existirían en una forma física que sería estable, no higroscópica y fácil de formular.

Los presentes inventores han descubierto nuevos inhibidores de $Na_v1.7$ de sulfonamida.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto seleccionado entre la siguiente lista

- 5-Cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
5-Cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;
5-Cloro-2-fluoro-4-[5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
5-Cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida;
4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida;
4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-3-cloro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(5-Amino-1H-pirazol-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
5-Cloro-2-fluoro-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[2-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
5-Cloro-2-fluoro-4-[4-trifluorometil-2-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-ilbencenosulfonamida;
3-Ciano-4-[2-(3-metilpiridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
3-Metil-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;
4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;
4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida; o
4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En lo que sigue en el presente documento, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la lista (I) o sales, solvatos, o complejos de múltiples componentes farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos o complejos de múltiples componentes farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de lista (I), como se discute con mayor detalle posteriormente.

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

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

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

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

El experto en la materia entenderá que las sales mencionadas anteriormente incluyen las sales en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la lista (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

- 5 (i) haciendo reaccionar el compuesto de la lista (I) con el ácido o la base deseados;
- (ii) retirando un grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la lista (I) usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de la lista (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

- 10 Las tres reacciones se realizan habitualmente en solución. La sal resultante puede precipitar o recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

- 15 Los compuestos de la lista (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en forma tanto solvatada como sin solvatar. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la lista (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Algunos solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen los solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

- 20 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para los hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua descansan en canales de red donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están unidos fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

- 30 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Por lo general, tales materiales no presentan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiban propiedades de un sólido, se describen de manera más formal como un líquido. Tras calentamiento,
- 35 se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada y regular a nivel molecular y presenta un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, por lo general de primer orden
- 40 ("punto de fusión").

- También se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos de múltiples componentes (distintos de las sales y los solvatos) de los compuestos de la lista (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se
- 45 definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos conjuntamente a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes, o mediante molienda física conjunta de los componentes - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos de múltiples
- 50 componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

- Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente,
- 55 tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfílicos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO-Na⁺, -COO-K⁺, o -SO₃⁻Na⁺) o no iónico (tal como -N⁺N⁺(CH₃)₃). Para mayor información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

También se desvelan en el presente documento profármacos de los compuestos de la invención. De ese modo, ciertos derivados de los compuestos de la lista (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran al interior o a la superficie del cuerpo, convertirse en compuestos de la lista (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional del uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, mediante el reemplazo de las funcionalidades adecuadas presentes en un compuesto de la lista (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "prorestos", como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de dihidrógeno o dialquil (por ejemplo, di-*tert*-butil) fosfato. En las referencias mencionadas anteriormente se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos precedentes y ejemplos de otros tipos de profármacos.

También se desvelan en el presente documento metabolitos de los compuestos de la lista (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, cuando el compuesto de la lista (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado del fenol del mismo (-Ph > -PhOH).

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

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

Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos de la lista (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

También están dentro del ámbito de la invención compuestos intermedios como se definen posteriormente en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de la lista (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de los mismos.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado evaporativo. También se puede usar para este fin el secado con microondas o frecuencias de radio.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administran en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La selección del excipiente dependerá en mayor medida de factores tales como la vía de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Se pueden encontrar tales composiciones y procedimientos para su preparación, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Algunas vías de administración adecuadas incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.

10 Las formulaciones adecuadas para las vías de administración mencionadas anteriormente se pueden formular para liberarse de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Algunas formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), chicles, materiales formados por multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

20 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden por lo general un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

25 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

30 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Algunos ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

35 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Algunos aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato dibásico de calcio.

40 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso del comprimido, y las sustancias de deslizamiento pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

45 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, fumarato de estearilo y sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de un 0,25 % en peso a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso a un 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

50 Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas del comprimido se pueden comprimir directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Alternativamente, las mezclas del comprimido o las partes de las mezclas pueden granularse en seco, en húmedo o en estado fundido, solidificarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede estar incluso

encapsulada. La formación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). Se describe el uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada en el documento de Patente WO 00/35298.

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

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

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

La solubilidad de los compuestos de la lista (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para liberarse de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De ese modo, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y microesferas de poli(ácido dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

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

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

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

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización, o liberación prolongada del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (por lo general, menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante un procedimiento de molienda apropiado, tal como molienda de chorro espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato,

preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

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

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

10 En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen por lo general para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de la lista (I). La dosis diaria global estará por lo general en el intervalo de 1 µg a 200 mg que se puede administrar en una dosis individual o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

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

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.

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

30 Se ha descubierto que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizador. Las que se usan de forma más habitual para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en los documentos de Solicitud de Patente Internacional con números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

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

40 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles debido a que exhiben actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal Na_v1.7. Más particularmente, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un inhibidor de Na_v1.7. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

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

50 En otro aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Na_v1.7.

En otro aspecto más de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Na_v1.7.

55 En otro aspecto más de la invención se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para el que está indicado un inhibidor de

Na_v1.7, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de invención.

Algunos trastornos para los que está indicado un inhibidor Na_v1.7 incluyen dolor, particularmente dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio.

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

- El dolor se puede clasificar generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es de corta duración (habitualmente doce semanas o menos). Se asocia habitualmente con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es agudo y fuerte. Es la clase de dolor que puede producirse después de lesiones específicas que resultan de cirugía, trabajo dental, un tirón o una torcedura. El dolor agudo generalmente no da
- 20 como resultado ninguna respuesta fisiológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que persiste por lo general durante más de tres meses y que conduce a problemas considerables psicológicos y emocionales. Ejemplos comunes del dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico, y dolor posquirúrgico crónico.

- 25 Cuando se produce una lesión importante en un tejido corporal, a través de una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de activación de los nociceptores y se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación de dolor aumentada. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles para la estimulación de comportamientos protectores que pueden permitir reparar mejor los procedimientos que tienen lugar. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a lo normal una vez se ha curado la lesión. Sin embargo, en numerosos
- 30 estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el procedimiento de curación y se debe a menudo a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce a menudo a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una mala adaptación y actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

- 35 El dolor clínico está presente cuando el malestar y la sensibilidad anormal son característicos entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente, o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico
- 40 pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en una diversidad de subtipos diferentes de acuerdo con las diversas patofisiologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

- El dolor nociceptivo está inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Las aferentes del dolor se activan mediante transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de la lesión y activan las neuronas en la espina dorsal al nivel de su terminación. Esto a su vez se transmite hasta los tractos espinales del cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los
- 45 nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad menor y portan un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo agudo de moderado a fuerte es una característica destacada del dolor por un traumatismo del sistema nervioso central, tirones/torceduras, quemaduras, infarto del miocardio y pancreatitis aguda, dolor posoperatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de
- 50 procedimiento quirúrgico), dolor posttraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como el dolor relacionado con un tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o el dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome post-quimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome post-radiación). El dolor por cáncer también puede producirse
- 55 en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las carillas articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse naturalmente pero en algunos pacientes, en los que dura más de 12 semanas, se vuelve una afección crónica que
- 60 puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define en la actualidad como el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso puede ser causado por traumatismo y enfermedad y de ese modo la expresión "dolor neuropático" incluye numerosos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central post-apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de espina dorsal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y déficit de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene ningún papel protector. A menudo está presente bastante después de que se haya disipado la causa original, prolongándose habitualmente durante años, y disminuyendo considerablemente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor evocado paroxístico o anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

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

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluye los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados habitualmente que causan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia diversidad de patologías que en la actualidad solo se controlan de forma moderada, incluyendo, con respecto al FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a la IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debería indicar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de ese modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

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

Un inhibidor de Na_v1.7 se puede combinar de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas considerables, incluyendo cumplimiento del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen a continuación el compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

Un inhibidor de Na_v1.7 de la lista (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un modulador alternativo del canal Na_v1.7, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto desvelado en el documento de Patente WO 2009/012242;
- 5 • un modulador alternativo de los canales de sodio, tal como un modulador de Na_v1.3 (por ejemplo, como se desvela en el documento de Patente WO2008/118758); o un modulador de Na_v1.8 (por ejemplo, como se desvela en el documento de Patente WO 2008/135826, más particularmente N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- 10 • un inhibidor de la señalización del factor del crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o la ruta o rutas corriente abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibitoria de la amida de ácido graso hidrolasa (FAAH), en particular los que se describen en el documento de Patente WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridina-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida);
- 15 • un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 20 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetin o zomepirac;
- un barbiturato sedante, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- 25 • una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tiene acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 30 • un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrotrifano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1 H)-quinolinona};
- 35 • 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;
- 40 • un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 45 • un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 50 • un analgésico del alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
- 55 • un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o un antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- 60 • un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetrón;
- 65 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina

- (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniometoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol[®];
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indolo-1,4-diona (IC-351 ortadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (varidenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(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-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-cicloheximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, el metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan[®]), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor doble de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico;
- un inhibidor de prostaglandina E sintasa microsomal de tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista de leucotrieno B₄, tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870, y
- un inhibidor de 5-lipooxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504).

También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de ese modo a un aumento de exposición en los pacientes. Un aumento de la exposición de tal manera se conoce como impulso. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que una dosis no impulsada. En el metabolismo de los compuestos de la invención incluye procedimientos oxidativos realizados por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP3A4 y conjugación mediante UDP glucuronil transferasa y enzimas sulfatantes. De ese modo, entre los agentes que se pueden usar para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están los que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de forma beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil}benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Está dentro del ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se puedan combinar de forma conveniente en forma de un kit adecuado

- para la administración conjunta de las composiciones. De ese modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende por lo general directrices para la administración y se puede proporcionar con la denominada ayuda de memoria.
- En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Na_v1.7.
- Se debe apreciar que todas las referencias hechas al tratamiento en el presente documento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.
- Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a los mismos.
- La persona experta entenderá que las condiciones experimentales que se exponen en los Ejemplos que siguen a continuación ilustran las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser deseable variar las condiciones precisas empleadas, y que además puede ser deseable realizar las transformaciones en un orden diferente al que se describe.
- Además, la persona experta entenderá que puede ser deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos del invención proteger uno o más grupos sensibles, de modo que se eviten reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede ser deseable proteger grupos amino. Los grupos protectores que se usan en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de forma convencional. Véanse, por ejemplo, los que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, cuarta edición, (John Wiley & Sons, 2006), en particular el capítulo 7 ("Protección para el grupo amino") que también describe procedimientos para la retirada de tales grupos.
- Cuando se prepara un compuesto de la invención, un experto en la materia puede seleccionar la forma del compuesto intermedio que proporciona la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar en el aislamiento.
- Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los precursores de los enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión (HPLC) quiral.
- Alternativamente, se puede hacer reaccionar un precursor racémico con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno de los dos diastereoisómeros puede convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por una persona experta.
- Se pueden obtener precursores quirales en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50 % en volumen de isopropanol, por lo general de un 2 % a un 20 %, y de un 0 a un 5 % en volumen de una alquilamina, por lo general un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).
- La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se pueden usar las siguientes abreviaturas y definiciones:
- DMSO significa dimetilsulfóxido;
 GCMS significa cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas;
 HPLC significa cromatografía líquida de alto rendimiento;
 LCMS significa cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas;
 NaOH significa hidróxido sódico; y

NH₄Cl significa cloruro de amonio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H fueron consistentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo bajo del tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la denominación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete; a, ancho. Se han usado las siguientes abreviaturas para los disolventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; d₆-DMSO, deuterodimetilsulfóxido.

Los espectros de masas, MS (*m/z*), se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando sea pertinente, y a menos que se indique otra cosa, los datos de *m/z* proporcionados son para los isótopos ¹⁹F, ³⁵Cl y ⁷⁹Br.

Cuando los compuestos se purificaron por HPLC y/o se analizaron por LCMS se usaron los siguientes procedimientos:

Procedimientos de HPLC preparativa en fase inversa:

a) Columna C18 Phenomenex 250 x 30 mm 15 micrómetros. 40 ml/minuto. Gradiente 85 % de A hasta 100 % de B durante 25 minutos. Disolvente A: 7800 agua/200 acetonitrilo/8 ácido trifluoroacético. Disolvente B: 7200 acetonitrilo/800 agua/8 ácido trifluoroacético, detección UV a 254 nm.

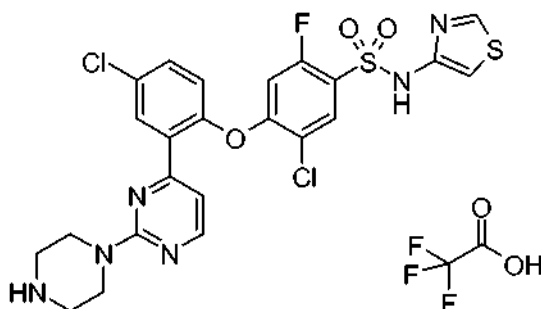
b) Columna C18 Phenomenex 100 x 21,2 mm 10 micrómetros. 20 ml/minuto. Gradiente 85 % de A hasta 100 % de B durante 25 minutos. Disolvente A: 7800 agua/200 acetonitrilo/8 ácido trifluoroacético. Disolvente B: 7200 acetonitrilo/800 agua/8 ácido trifluoroacético, detección UV a 254 nm.

Análisis LC/MS

Los datos de espectrometría de masas se adquirieron en un equipo Sciex API150 con software MassChrom conectado a un equipo HPLC Michrom Magic y automuestreador CTC. Los datos de barrido de MS se obtuvieron barriendo alternativamente iones positivos y negativos de 40 a 800 dalton con una etapa de 0,1 dalton y un tiempo de permanencia de 0,15 ms. La tensión de ionización fue 4000 para el ion positivo (-4200 para el ion negativo) con la temperatura a 400 °C, gas nebulizador ajustado a 7, y el gas de cortina ajustado a 8. Las tensiones de la lente y el anillo se optimizaron periódicamente. El caudal de HPLC fue 500 µl/min durante el gradiente de 1 minuto de un 20 % de tampón B a un 98 % de tampón B en una Magic Bullet C18AQ 1x25 mm 5 micrómetros 100A de Michrom Bioresources. El caudal se aumentó a 700 µl/min con el mantenimiento del gradiente a un 98 % de B durante 1,2 minutos. La composición del tampón A era agua con un 0,1 % de ácido fórmico y el tampón de B era metanol con un 1 % de agua y un 0,1 % de ácido fórmico.

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 5-cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida



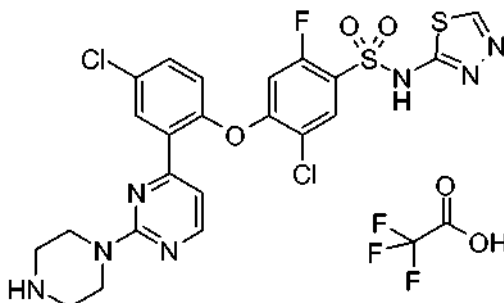
Se mezclaron 4-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 2, 48,6 mg, 0,11 mmol), [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación 4, 43,6 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (21,9 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y se añadió ácido trifluoroacético (0,060 ml, 0,78 mmol) al filtrado. Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un residuo y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio de color canela (55 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,12 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,32 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s a, 2H), 8,92 (d, 1 H).

LCMS t_R = 1,63 min MS *m/z* 581 [MH]⁺.

Ejemplo 2

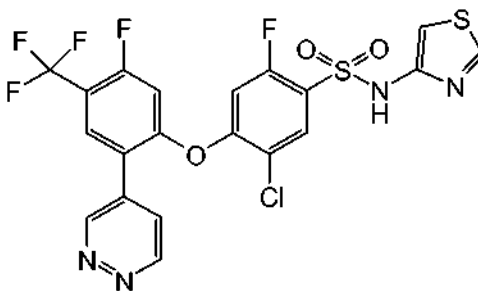
Trifluoroacetato de 5-cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



- 5 Se mezclaron 4-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 2, 48,6 mg, 0,11 mmol), 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 6, 49,1 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (21,9 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y se añadió ácido trifluoroacético (0,060 ml, 0,78 mmol) al filtrado. Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un residuo y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio de color canela (35,5 mg).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,13 (s a, 4H), 3,84 (s a, 4H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,76 (s a, 2H), 8,83 (s, 1 H).
- 15 LCMS t_R = 1,59 min MS m/z 582 [MH]⁺.

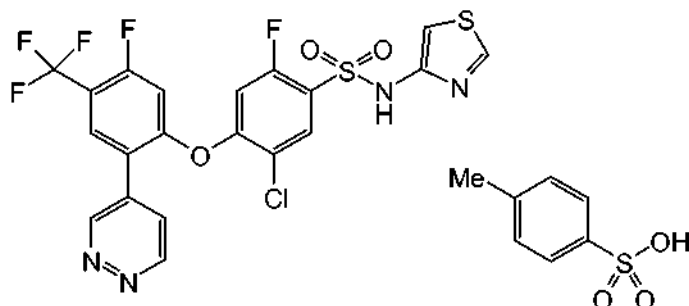
Ejemplo 3

5-Cloro-2-fluoro-4-[5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida



- 20 Una mezcla de 5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 9, 2,81 g, 10,9 mmol), [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación 4, 5,59 g, 13,6 mmol) y carbonato potásico (4,51 g, 32,6 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 75 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada usando dos procedimientos, (elución en gradiente de 10 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos para el procedimiento 1, y elución en gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano para el procedimiento 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (2,42 g, 41 %).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,15 (d, 1 H), 7,50-7,72 (m, 2H), 7,90-8,06 (m, 2H), 8,20 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 9,35 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 11,53 (s a, 1 H).
- 30 LCMS t_R = 1,69 min MS m/z 549 [MH]⁺.

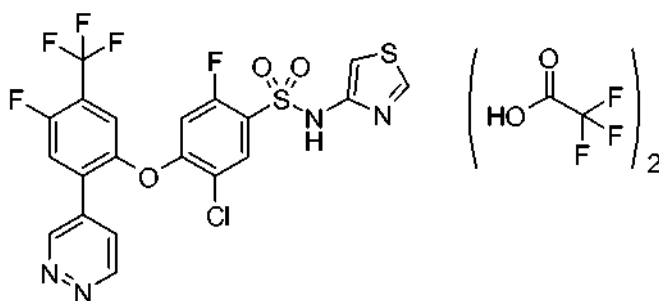
Ejemplo 3a

4-Metilbencenosulfonato de 5-cloro-2-fluoro-4-[5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida

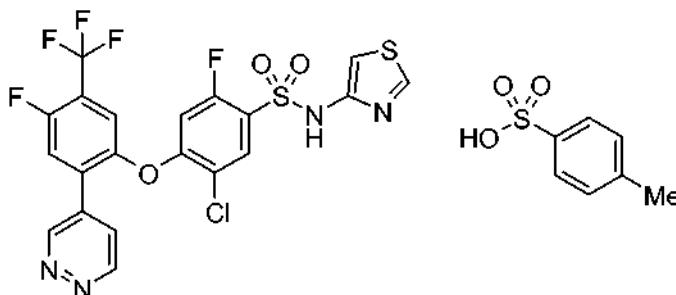
- 5 Una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,851 g, 4,41 mmol) en acetona (10 ml) se añadió a una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-[5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida (2,42 g, 4,41 mmol) en acetona (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico (75 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se secó, y a continuación se recrystalizó en acetato de etilo-heptano-metanol (20:10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color canela (1,78 g, 56 %).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,31 (s, 3H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,45-7,71 (m, 4H), 7,95-8,10 (m, 2H), 8,22 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 9,38 (d, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 11,53 (s a, 1 H).
LCMS t_R = 1,67 min MS m/z 549 [MH]⁺.

Ejemplo 4

- 15 **bis(Trifluoroacetato) de 5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida**



- 20 Se añadió una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (7,55 ml, 7,55 mmol) a una solución de 4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenol (Preparación 11, 1,30 g, 5,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 2,07 g, 5,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron sobre tierra de diatomeas. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo) para proporcionar ((5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil)sulfonyl)1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,75 g).
- 25 LCMS t_R = 1,76 min MS m/z 649 [MH]⁺.
- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (9 ml) a una solución de ((5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil)sulfonyl)1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 3,1 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color ámbar (2,37 g).
- 35 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,07 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,83-7,92 (m, 3H), 8,07 (d, 1 H), 8,89 (d, 1H), 9,33 (m, 1H), 9,40 (m, 1 H).
LCMS t_R = 1,67 min MS m/z 549 [MH]⁺.

Ejemplo 4A**4-Metilbencenosulfonato de 5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida**

- 5 Se añadió una solución de hidróxido potásico 1,0 M en agua (65 ml, 65 mmol) a bis(trifluoroacetato) de 5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida (2,37 g, 3,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió dietil éter y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 4 con ácido cítrico al 10 % en peso en agua. Se desarrolló un precipitado de modo que la mezcla se sonicó y a continuación se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se trataron con carbón vegetal, se filtraron a través de tierra de diatomeas, y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en acetona y éter y se concentró al vacío para dar 5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional.

- 15 Una solución de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,489 g, 2,84 mmol) en acetona (6 ml) se añadió a una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida (1,56 g, 2,84 mmol) en acetona. La solución se agitó durante 15 min, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color canela que se usó sin purificación adicional.

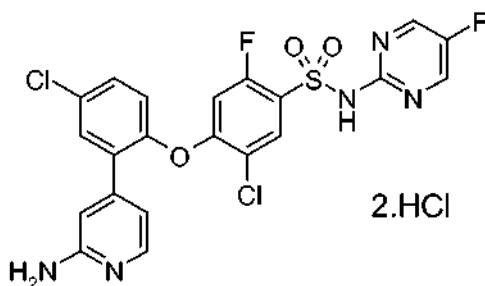
- 20 Se generaron cristales semilla del compuesto del título por disolución de una pequeña parte (~50 mg) del compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color canela en una cantidad mínima de 2-butanona caliente. Se añadió heptano a la solución hasta ligera turbidez. La mezcla se calentó para producir una solución transparente, y el lateral del vial se arañó con una pipeta de vidrio para estimular la formación de cristales. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se apartaron para su uso como cristales semilla en una cristalización por lotes.

- 25 El resto del compuesto del título en forma de una espuma de color canela se disolvió en una cantidad mínima de 2-butanona caliente. La solución se agitó mientras se añadía heptano gota a gota. Tras una ligera turbidez remanente, la solución se calentó ligeramente para producir una solución transparente. Se añadieron los cristales semilla del compuesto del título mientras se agitaba; se formó rápidamente un sólido en la mezcla. Los sólidos se diluyeron con solución 2:1 enfriada en hielo de heptano:2-butanona, se recogieron por filtración, y se lavaron con una cantidad adicional de solución 2:1 fría de heptano:2-butanona. La muestra se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,73 g, 79 %).

- 30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,29 (s a, 3H), 7,07 (d, 1 H), 7,11 (m, 2H), 7,21 (d, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 3H), 8,07 (d, 1 H), 8,89 (d, 1 H), 9,33 (m, 1 H), 9,41 (m, 1 H).
LCMS t_R = 1,67 min MS m/z 549 [MH]⁺.

Ejemplo 5

- 35 **Diclorhidrato de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida**



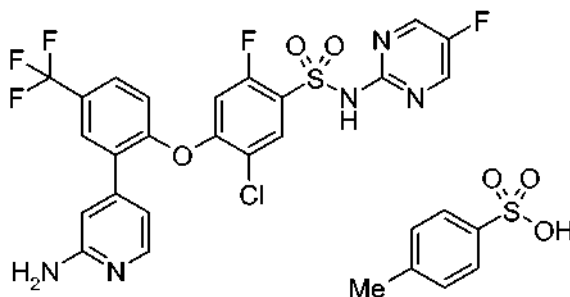
A una solución de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-N-(etoximetil)-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 15, 67 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 ml) se añadió una solución 2,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (1 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se liofilizó en acetonitrilo-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 6,95 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,95-8,06(m, 4H), 8,65 (s, 2H).

LCMS t_R = 1,35 min MS m/z 524 [MH]⁺.

Ejemplo 6

4-Metilbencenosulfonato de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida



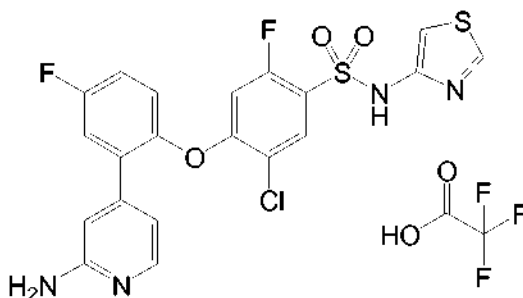
Se disolvió 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 20, 2,24 g, 3,16 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) y se añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. Estaba presente una gran cantidad de sólido sin disolver. La fase acuosa se ajustó a pH 10 con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico acuoso, y a continuación se ajustó de vuelta a pH 3 con ácido cítrico. La mezcla se filtró y el sólido se apartó. La fase orgánica se recogió y se combinó con el sólido y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 a 10 % de metanol en diclorometano). El residuo resultante se suspendió a continuación en metanol antes de que se añadiera 1 equivalente de ácido 4-metilbencenosulfónico y se concentrara la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol caliente y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se diluyó con *tert*-butil metil éter. Se formaron cristales después de un periodo de reposo que se recogieron por filtración y se lavaron con *tert*-butil metil éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,48 g que contenían un 0,5 % en moles de *tert*-butil metil éter). El sólido se disolvió en una cantidad mínima de metanol a ebullición, y a continuación se añadió agua lentamente. Se formaron cristales finos que se recogieron por filtración y se aclararon con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,45 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,28 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,06-7,14 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,75-8,02 (m, 5H), 8,11 (d, 1 H), 8,66 (s, 1 H). 3 intercambiables no observados.

LCMS t_R = 1,41 min MS m/z 558 [MH]⁺.

Ejemplo 7

Trifluoroacetato de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida



Se añadió [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 60 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-fluorofenol (Preparación 21, 30 mg, 0,1 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,29 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en diclorometano, se concentró sobre tierra de diatomeas, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de hexanos a 20 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar ((4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl)1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional.

LCMS t_R = 1,43 minutos, MS m/z 495 $[M(-Boc)H]^+$.

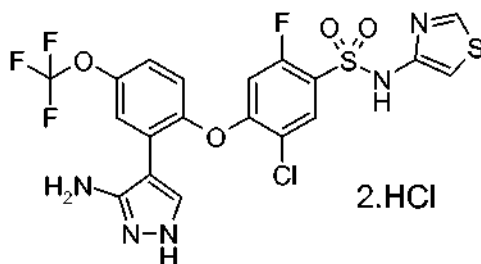
Se añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 ml, 5,9 mmol) a una solución del compuesto intermedio en metanol (2,3 ml) y se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (43,5 mg).

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 6,97 (d, 1 H), 7,03-7,21 (m, 3H), 7,34-7,57 (m, 2H), 7,61 (dd, 1 H), 7,89-8,04 (m, 2H), 8,11 (s a, 2H), 8,94 (d, 1 H), 11,46 (s a, 1 H).

LCMS t_R = 1,25 min MS m/z 495 $[MH]^+$.

Ejemplo 8

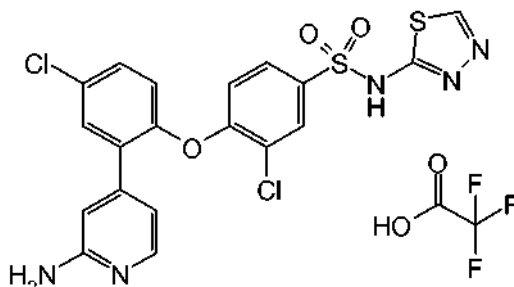
Diclorhidrato de 4-[2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida



Se añadieron [(5-cloro-2-fluoro-4-{2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-(trifluorometoxi)fenoxi}fenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 25, 3,70 g, 4,84 mmol) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (17 ml) a etanol (62 ml). Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió hierro (0,541 g, 9,68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 horas la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se aclaró con agua, a continuación se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol y se calentó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol. Se añadió acetato de etilo y la solución se agitó durante 4 horas mientras se formaron cristales. El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,75 g).

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 7,03 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 11,44 (s, 1 H).

LCMS t_R = 1,63 min MS m/z 550 $[MH]^+$.

Ejemplo 9**Trifluoroacetato de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-3-cloro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida**

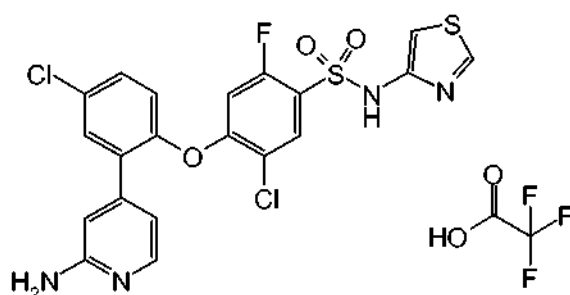
Se disolvieron 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 26, 106 mg, 0,24 mmol) y 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol (Preparación 13, 52,5 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0,62 ml) y se añadió carbonato potásico (49,3 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio de dimetoxibencilo en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional.

LCMS t_R = 1,59 min MS m/z 644 $[MH]^+$.

Se añadió ácido trifluoroacético (0,183 ml, 2,38 mmol) a una solución del compuesto intermedio de dimetoxibencilo en diclorometano (1,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (59 mg).

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 7,01 (d, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,16-7,30 (m, 2H), 7,65 (dd, 1 H), 7,70-7,83 (m, 2H), 7,87-8,14 (m, 4H), 8,33 (s, 1 H). 1 intercambiable no observado.

LCMS t_R = 1,55 min MS m/z 494 $[MH]^+$.

Ejemplo 10**Trifluoroacetato de 4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxil-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida**

Se añadió [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 61,8 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol (Preparación 13, 33,2 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (41,6 mg, 0,30 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio de carbamato en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional.

LCMS t_R = 1,47 min MS m/z 611 $[MH]^+$.

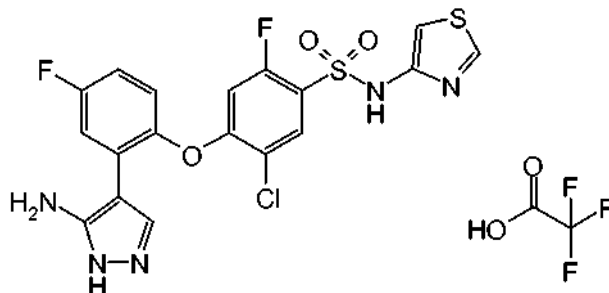
Una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio de carbamato en metanol (2,0 ml) y se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (58 mg).

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 7,00 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,22-7,39 (m, 2H), 7,68 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,91-

8,20 (m, 4H), 8,95 (d, 1 H), 11,50 (s a, 1 H).
LCMS t_R = 1,43 min MS m/z 511 $[MH]^+$.

Ejemplo 11

5 **Trifluoroacetato de 4-[2-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4-fluorofenoxil-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-il]bencenosulfonamida**

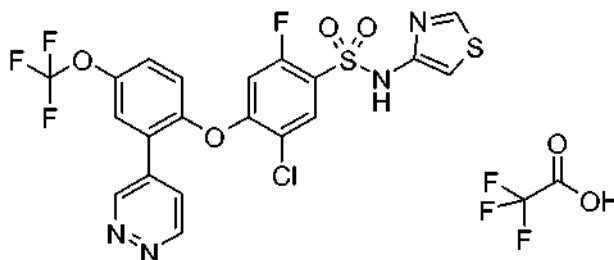


10 A una solución de [(5-cloro-2-fluoro-4-{4-fluoro-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenoxi}fenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 28, 85 mg, 0,12 mmol) en etanol (3 ml) se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,4 ml) y hierro (68 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió sulfato sódico (2 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con metanol al 10 % en acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio de carbamato en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación.
LCMS t_R = 1,76 min MS m/z 568 $[M(-Boc)H]^+$.

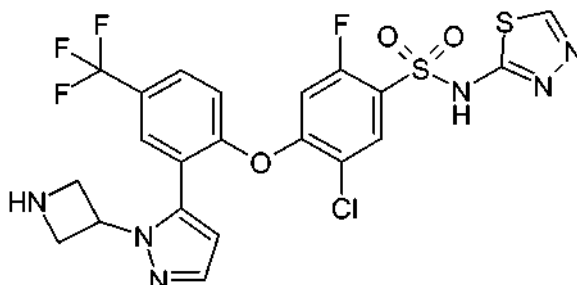
15 Una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml, 5 mmol) se añadió a una solución del compuesto intermedio de carbamato en metanol (2,0 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (47 mg).
RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 6,74 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,17-7,40 (m, 2H), 7,50 (dd, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 11,43 (s a, 1 H).
20 LCMS t_R = 1,59 min MS m/z 484 $[MH]^+$.

Ejemplo 12

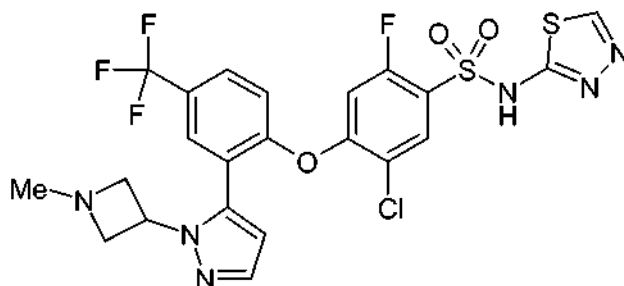
Trifluoroacetato de 5-cloro-2-fluoro-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometoxi)fenoxil]-N-1,3-tiazol-4-il]bencenosulfonamida



25 Se disolvió 2-piridazin-4-il-4-(trifluorometoxi)fenol (Preparación 30, 88 mg, 0,34 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml). Se añadió carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmol), seguido de [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 141 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con etil éter (x 3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo). El residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno saturado en metanol y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (133 mg).
30 RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 7,10 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,30 (dd, 1 H), 9,44 (dd, 1 H).
35 LCMS t_R = 1,66 min MS m/z 547 $[MH]^+$.

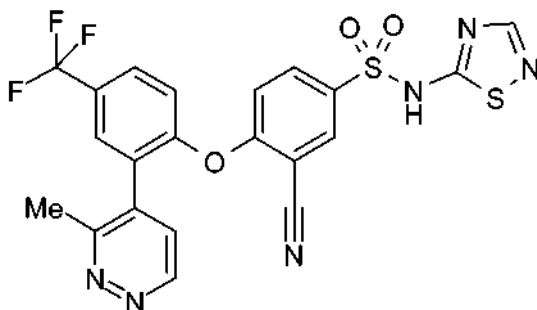
Ejemplo 13**4-[2-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

- 5 Se disolvió 3-{5-[5-trifluorometil-2-(2-cloro-4-[(2,4-dimetoxibencil)(1,3,4-tiadiazol-5-il)amino]sulfonil)-5-fluorofenoxi]fenil}-1H-pirazol-1-il}azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 35, 590 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en metanol (20 ml) antes de concentrarse al vacío de nuevo. Esto se repitió dos veces más. Finalmente el residuo se suspendió de nuevo en metanol (20 ml) y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar una espuma. Se añadió agua (50 ml) seguido de amoníaco acuoso 0,880 (5 ml) para dar un sólido de color blanco que se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (360 mg, 88 %).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 4,26 (m, 4H), 5,23 (m, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,82 (m, 4H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (s a, 1 H).
- 15 LCMS t_R = 1,23 min MS m/z 575 [M³⁵ClH]⁺.

Ejemplo 14**5-Cloro-2-fluoro-4-{4-trifluorometil-2-[1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-N-1,3,4-tiadiazol-ilbencenosulfonamida**

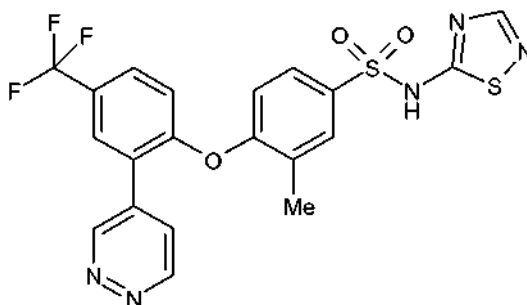
- 20 Se agitó 4-[2-(1-azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Ejemplo 13, 100 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml), metanol (0,5 ml) y ácido acético (0,015 ml) a 0 °C. Se añadió formaldehído acuoso (0,04 ml al 37 % p/v) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (120 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 10 ml) y solución salina saturada (2 x 10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido. El compuesto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente de diclorometano:metanol 90:10 a diclorometano:metanol:ácido acético 80:10:10) para dar una goma. La goma se suspendió en agua y se basificó con amoníaco acuoso 0,880. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 24 %).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,84 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,30 (m, 2H) 5,19 (s, 1 H), 6,52 (d, 1H), 7,17 (d, 1H) 7,32 (m, 1 H), 7,80 (m, 4H), 8,58 (s, 1 H).
- 30 LCMS t_R = 18 min MS m/z 589 [M³⁵ClH]⁺.

35

Ejemplo 15**3-Ciano-4-[2-(3-metilpiridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

Se disolvieron 2-(3-metilpiridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 44, 100 mg, 0,38 mmol) y 3-ciano-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (Preparación 39, 108 mg, 0,38 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Se añadió carbonato potásico (157 mg, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (ISCO™ Companion, sílice C18, elución en gradiente de 5 % a 60 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (130 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,51 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,91 (m, 5H), 9,06 (d, 1H).
LCMS t_R = 1,62 min MS m/z 519 [MH]⁺.

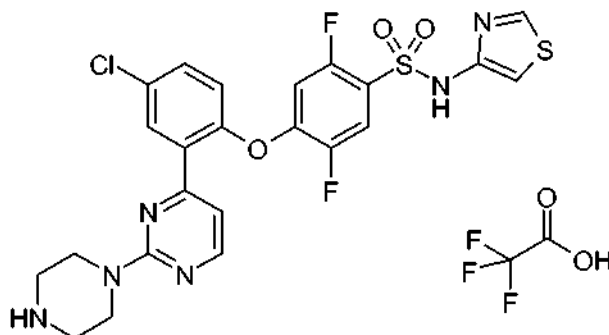
Ejemplo 16**3-Metil-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida**

Un Reactival™ que contenía trimetilboroxina (798 mg, 6,36 mmol), complejo con diclorometano de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (26 mg, 0,03 mmol), carbonato potásico (88 mg, 0,64 mmol), N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 38, 240 mg, 0,32 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (5 ml) se roció con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 20 % de metanol en acetato de etilo) seguido de HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 2,28 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).
LCMS t_R = 3,40 minutos. MS m/z 987 [2MH]⁺.

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida



- 5 Se mezclaron 4-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 2, 48,6 mg, 0,11 mmol), 1,3-tiazol-4-il[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]carbamato de *terc*-butilo (Preparación 45, 41,9 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (21,9 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano (2 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y se añadió ácido trifluoroacético (0,06 ml, 0,78 mmol) al filtrado. Después de 2 horas la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio de color canela (52 mg).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO/D₂O): δ 3,16 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,20 (dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H).
LCMS t_R = 1,59 min MS m/z 565 [MH]⁺.

- 15 También se prepararon los Ejemplos 18-21.

Ejemplos 18

4-[4-Cloro-2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida.

Ejemplo 19

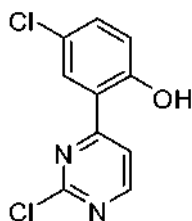
4-[4-Cloro-2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida.

Ejemplo 20

4-[4-Cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida

Ejemplo 21

4-[4-Cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida.

Preparación 1**25 4-Cloro-2-(2-cloropirimidin-4-il)fenol**

- Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,765 g, 5,03 mmol), ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)borónico (0,568 g, 3,30 mmol), carbonato sódico acuoso 2,0 M (2,82 ml, 5,64 mmol) y 1,2-dimetoxietano (8 ml) se roció durante 10 minutos con argón. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,217 g, 0,19 mmol), y la mezcla resultante se calentó durante 4 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina
- 30

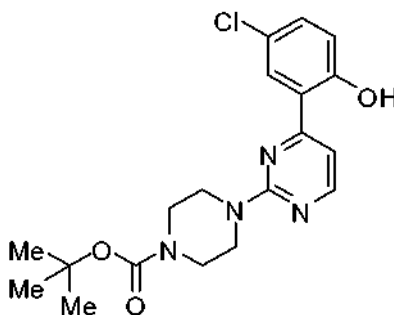
saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (61,5 mg, 7 %).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 7,06 (d, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

5 LCMS t_R = 1,74 min MS m/z 241 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 2

4-[4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



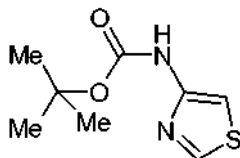
Se añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (24,0 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de 4-cloro-2-(2-cloropirimidin-4-il)fenol (Preparación 1, 30,1 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (61,2 μl , 0,44 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, el análisis por LCMS indicó que la reacción no se había completado. La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 70 $^\circ\text{C}$ y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una pasta de color pardo claro (50 mg).

15 RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 1,43 (s, 9H), 3,47 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 7,40 (m, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H).

LCMS t_R = 2,02 min MS m/z 391 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 3

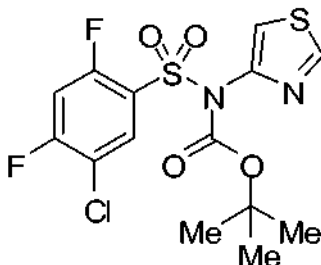
Éster de *terc*-butilo del ácido tiazol-4-il-carbámico



Se suspendió ácido tiazol-4-carboxílico (6,46 g, 50,0 mmol) en alcohol *terc*-butilico (280 ml). Se añadieron trietilamina (7,68 ml, 55,1 mmol) y azida difenilfosfónica (11,9 ml, 55,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con agua, solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCOTM, elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo) y a continuación se trituró con 20 % de *terc*-butil metil éter en hexanos. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,48 g).

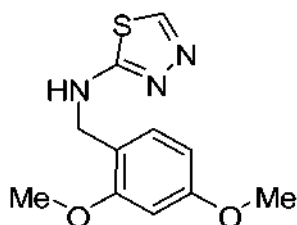
30 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 7,23 (m, 1 H), 8,89 (d, 1 H).

LCMS t_R = 1,46 min MS m/z 201 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 4[(5-Cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

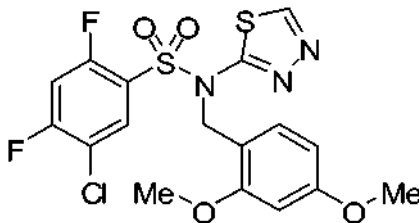
A una solución de éster de *tert*-butilo del ácido tiazol-4-il-carbámico (Preparación 3, 503 mg, 2,51 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) enfriada a -78 °C se añadió hexametildisilazida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,76 ml, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonyl (620,5 mg, 2,51 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) lentamente mediante una jeringa. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío sobre tierra de diatomeas. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (733 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 1,40 (s, 9H), 7,10 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 8,25 (t, 1 H), 8,80 (m, 1 H).
LCMS t_R = 1,70 min MS m/z 311 [M(-Boc)H]⁺.

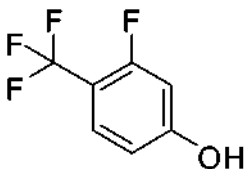
Preparación 5N-(2,4-Dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

A una solución de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (3,05 g, 30,2 mmol) y 2,4-dimetoxi-benzaldehído (4,55 g, 27,4 mmol) en diclorometano (125 ml) se añadió clorotriisopropoxitanio (16 ml, 67 mmol) en porciones durante 5 minutos. Después de agitar durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (11,72 g, 55,3 mmol) en porciones y se agitó durante 24 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se ajustó a pH 9 con hidróxido sódico (solución acuosa 6 N) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (590 mg).

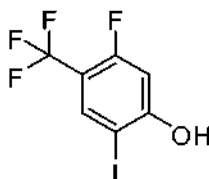
RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (m, 2H), 6,08 (s, 1 H), 6,47 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,39 (s, 1 H).
LCMS t_R = 1,36 min MS m/z 252 [MNa]⁺.

Preparación 65-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

- 5 A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 5, 899 mg, 3,58 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) enfriada a -78 °C, se añadió hexametildisilazida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 4,3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C antes de la adición gota a gota de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (850 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 73 %).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,35 (m, 2H), 6,26 (m, 1 H), 6,38 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,87 (m, 1 H).
 15 LCMS t_R = 1,76 min MS m/z 484 [MNa]⁺.

Preparación 73-Fluoro-4-(trifluorometil)fenol

- 20 Se añadió una solución de OXONE[®] (1,50 g, 2,45 mmol) en agua (7,8 ml) gota a gota durante aproximadamente 4 minutos a una solución de 2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (710 mg, 2,4 mmol) en acetona (7,8 ml). Se formó un precipitado durante la adición del OXONE[®]. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos y a continuación se inactivó con solución acuosa al 10 % p/v de metabisulfito sódico (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación en la siguiente etapa.
- 25 LCMS t_R = 1,65 min MS m/z 179 [MH]⁺.

Preparación 85-Fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)fenol

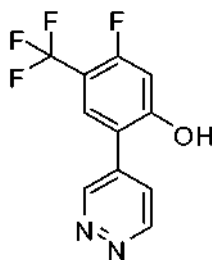
- 30 Una solución de yodo (0,874 g, 3,44 mmol) en cloroformo (17,1 ml) se añadió gota a gota durante 1,5 horas a una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 7, 620 mg, 3,4 mmol) y trifluoroacetato de plata (0,760 g, 3,44 mmol) en cloroformo (3,4 ml). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La

mezcla de reacción se filtró a continuación a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se lavó sucesivamente con tiosulfato sódico acuoso al 10 % p/v, bicarbonato sódico acuoso semisaturado, agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró sobre tierra de diatomeas. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de hexanos a 50 % de diclorometano en hexanos) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (579 mg).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 6,85 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 11,81 (s, 1 H).
LCMS t_{R} = 1,79 min MS m/z 305 [MH] $^+$.

Preparación 9

10 5-Fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenol

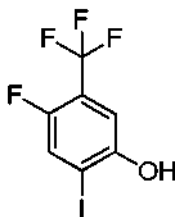


Se añadieron fluoruro de cesio (570 mg, 3,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (220 mg, 0,19 mmol) y yoduro de cobre (I) (72 mg, 0,38 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 8, 579 mg, 1,89 mmol) y 4-(tributylestannil)piridazina (770 mg, 2,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C en una atmósfera de argón. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se filtró a través de tierra de diatomeas. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, cloruro de litio acuoso, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano, se concentró sobre tierra de diatomeas, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de diclorometano a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (305 mg).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 6,99 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 9,26 (m, 1 H), 9,49 (m, 1H), 11,74 (s, 1H).
LCMS t_{R} = 1,57 min MS m/z 259 [MH] $^+$.

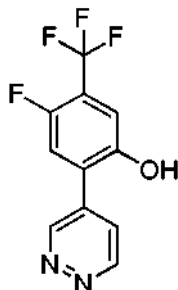
Preparación 10

25 4-Fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol

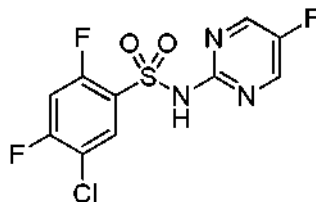


Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,78 ml, 15,0 mmol) a una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (8,00 g, 44,4 mmol) y *N*-yodosuccinimida (5,00 g, 22,2 mmol) en ácido acético (40 ml) a 0 °C. Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró y se añadió una porción adicional de *N*-yodosuccinimida (1,50 g, 6,67 mmol). Después de un periodo adicional de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió la porción final de *N*-yodosuccinimida (1,0 g, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se diluyó con agua (300 ml), se trató con tiosulfato sódico acuoso al 20 % en peso, y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico acuoso y a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de hexanos a 50 % de diclorometano en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,1 g).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 7,12 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H).
LCMS t_{R} = 1,70 min MS m/z 305 [MH] $^+$.

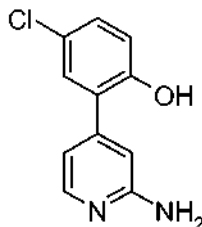
Preparación 114-Fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenol

- Se añadieron fluoruro de cesio (790 mg, 5,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,26 mmol) y yoduro de cobre (I) (100 mg, 0,52 mmol) a una solución de 4-fluoro-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (Preparación 10, 800 mg, 2,6 mmol) y 4-(tributilestannil)piridazina (1,1 g, 2,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se filtró a través de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo adicional. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, cloruro de litio acuoso y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano, se concentró sobre tierra de diatomeas, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de diclorometano a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (598 mg).
- RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,28 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 9,53 (s a, 1 H).
- LCMS t_R = 1,49 min MS m/z 259 [MH]⁺.

Preparación 125-Cloro-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida

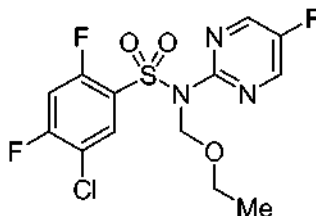
- Una suspensión de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (1,99 g, 8,05 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota a una solución de 5-fluoro-pirimidin-2-ilamina (1,00 g, 8,84 mmol) en piridina (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a continuación a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se repartió con solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se diluyeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de cloroformo a 10 % de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,32 g).
- RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,85 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,67 (s, 2H).
- LCMS t_R = 1,53 min MS m/z 324 [MH]⁺.

Preparación 13

2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenol

- 5 Una suspensión de 2-amino-4-cloropiridina (13 g, 101 mmol), ácido (5-cloro-2-hidroxi)bencenoborónico (20,9 g, 121 mmol), tetraquis trifenilfosfina paladio (11,7 g, 10,1 mmol) y carbonato sódico (42,9 g, 404 mmol) en agua (120 ml) y 1,4-dioxano (360 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se extrajo en acetato de etilo (500 ml) antes de filtración. El filtrado se lavó con solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno (500 ml) y agua (700 ml). La fase acuosa combinada se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1500 ml) antes de extraerse con acetato de etilo (2 x 800 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 2 % a 12 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,13 g).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 5,80 (s a, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,95 (m, 1 H), 7,20 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 9,95 (m, 1 H).
- 15 LCMS t_R = 1,58 min MS m/z 221 [MH]⁺.

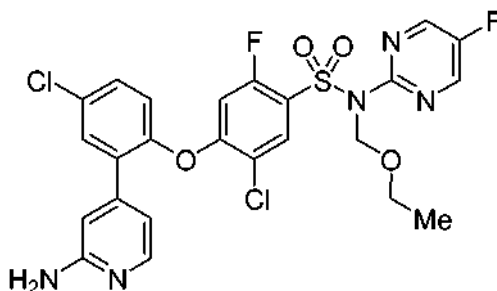
Preparación 14

5-Cloro-N-(etoximetil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida

- 20 A una solución de 5-cloro-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 12, 0,28 g, 0,86 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,32 mmol) y clorometil etil éter (0,088 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas dejando que la solución se calentara gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución 1 N de hidróxido sódico acuoso, agua, y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (173 mg).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 1,15 (t, 3H), 3,63 (c, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,89 (t, 1 H), 8,25 (t, 1 H), 8,78 (s, 2H).
LCMS t_R = 1,68 min MS m/z 382 [MH]⁺.

Preparación 15

4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-N-(etoximetil)-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida



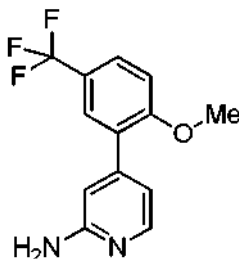
A una solución de 5-cloro-N-(etoximetil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 14, 75 mg, 0,20 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se añadieron 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol (Preparación 13, 43,3 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (40,7 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 19 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 50 % de hexanos en acetato de etilo a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 1,13 (t, 3H), 3,60 (c, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,53 (m, 2H), 6,96 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,82 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,74 (s, 2H).

LCMS t_R = 1,57 min MS m/z 582 [MH]⁺.

Preparación 16

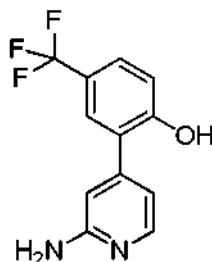
4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina



Se burbujeó argón a través de una suspensión de ácido 2-metoxi-5-trifluorometilfenilborónico (2,3 g, 10 mmol), 2-amino-4-bromopiridina (2,0 g, 12 mmol) y carbonato sódico (4,4 g, 42 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió agua (9 ml) durante 15 minutos, y a continuación tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g, 1,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y a continuación cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 10 % de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,22 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,86 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,56 (s, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,93 (d, 1 H).

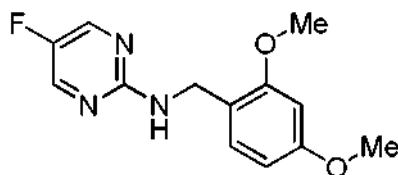
LCMS t_R = 1,16 min MS m/z 269 [MH]⁺.

Preparación 172-(2-Aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol

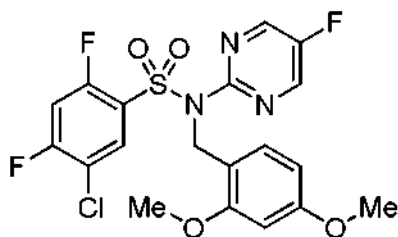
- 5 A 4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina (Preparación 16, 2,8 g, 0,01 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (31,3 ml, 31,3 mmol). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado hasta basicidad. La fase acuosa se extrajo con alcohol isopropílico al 15 % en cloroformo (x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 10 % de metanol en cloroformo) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,33 g).
- 10 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 5,90 (s, 2H), 6,64 (s, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 10,62 (s, 1 H).
LCMS t_R = 1,14 min MS m/z 255 [MH]⁺.

Preparación 18

- 15 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-fluoropirimidin-2-amina



- 20 Se agitaron 2-cloro-5-fluoropirimidina (4,05 g, 30,6 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (5,0 ml, 31 mmol) y trietilamina (3,72 g, 36,7 mmol) en etanol (200 ml) y se calentaron a 50 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con etil éter (x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de hexanos a acetato de etilo) y a continuación se trituró con etil éter:hexanos. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,16 g).
- 25 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,72 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,34 (d, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 8,33 (d, 1 H).
LCMS t_R = 1,56 min MS m/z 264 [MH]⁺.

Preparación 195-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida

- 30 Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoropirimidin-2-amina (Preparación 18, 4,00 g, 15,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en

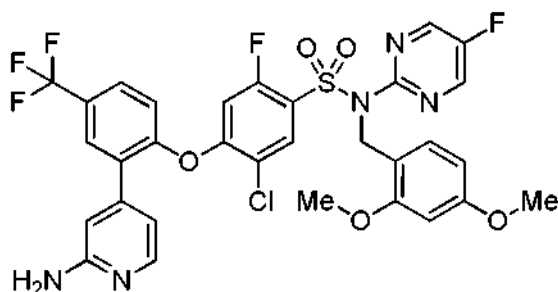
tetrahidrofurano (17 ml, 17 mmol) a la solución y la solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (3,42 g, 13,8 mmol) en tetrahidrofurano a la mezcla de reacción y se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y a continuación se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se adsorbió sobre tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de hexanos a diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,73 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,73 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 6,47 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,07 (t, 1 H), 8,71 (s, 2H).

LCMS t_R = 1,78 min MS m/z 496 [MNa]⁺.

Preparación 20

4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida

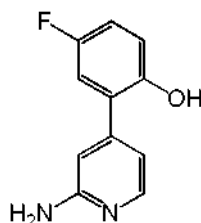


Se recogió 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 17, 0,93 g, 3,6 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) y se añadió carbonato potásico (0,95 g, 6,9 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida (Preparación 19, 1,73 g, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se diluyó con agua (120 ml) y el sólido se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con etil éter. El sólido se disolvió en diclorometano y se combinó con el extracto de éter. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbono activado y se filtró a través de una fase de tierra de diatomeas. El disolvente se concentró al vacío para dar un aceite pegajoso. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 a 5 % de metanol en diclorometano) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio (2,24 g).

LCMS t_R = 1,64 min MS m/z 708 [MH]⁺.

Preparación 21

2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-fluorofenol



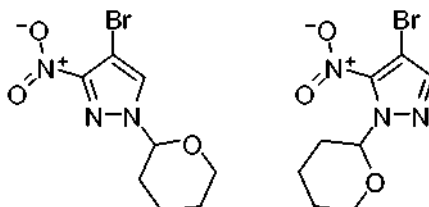
Se burbujeó argón a través de una suspensión de ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (55,0 mg, 0,35 mmol), 4-bromopiridin-2-amina (67,1 mg, 0,39 mmol) y carbonato sódico (0,15 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) durante 5 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (41 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 22 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (62 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 5,92 (s a, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,89-7,18 (m, 3H), 7,94 (d, 1 H), 9,76 (s, 1 H).

LCMS t_R = 0,31 min MS m/z 205 $[MH]^+$.

Preparación 22

4-Bromo-3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol o 4-Bromo-5-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol



5 Primer lote

Una suspensión de 4-bromo-3-nitro-1H-pirazol (54,31 g, 282,9 mmol) y ácido trifluoroacético (1,05 ml, 13,6 mmol) en tolueno (450 ml, 4200 mmol) se calentó a 80 °C. Se añadió lentamente dihidropirano (28,5 ml, 312 mmol) durante 10 minutos para observar si se producía reacción exotérmica. No se observó ningún aumento de temperatura durante la adición del dihidropirano. La temperatura se aumentó hasta justo por debajo de la temperatura de reflujo. El sólido se disolvió lentamente. Después de 23 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se lavó sucesivamente con agua, hidrogenosulfato potásico acuoso 1 N, bicarbonato sódico acuoso 1 N, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se diluyó con hexanos, y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente y se enfrió a -10 °C en un congelador. Después de 18 horas, el sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (45,74 g).

Segundo lote

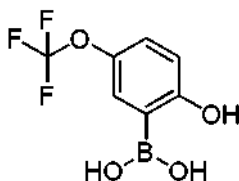
Un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y un embudo de adición se cargó con 4-bromo-3-nitro-1H-pirazol (136 g, 708 mmol), tolueno (1,1 l), y ácido trifluoroacético (2,63 ml, 34,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Se añadió dihidropirano (71,4 ml, 783 mmol) durante 30 minutos mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se volvió más homogénea durante el curso de la adición del dihidropirano. El embudo de adición se reemplazó con un condensador, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 21 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío hasta un sólido de color pardo. El residuo se recogió en acetato de etilo (1,5 l) y se lavó sucesivamente con agua (200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), y solución salina saturada (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío hasta la mitad del volumen inicial. La solución se trató con carbón vegetal activado, se filtró a través de tierra de diatomeas, y se concentró al vacío hasta la mitad del volumen con la temperatura del lote ajustada a 40 °C. La solución se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 l, se sembró con cristales del primer lote y se enfrió en el congelador. Después de 45 horas, se recogieron los cristales por filtración, se lavaron moderadamente con acetato de etilo frío, y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color canela claro (73,03 g).

El filtrado se concentró hasta ~100 ml, se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 ml, se sembró con cristales del primer lote y se enfrió en el congelador. Después de 3 días, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron moderadamente con acetato de etilo y a continuación hexanos, y se secaron al vacío para proporcionar una segunda cosecha del compuesto del título en forma de un polvo de color canela claro (67,4 g).

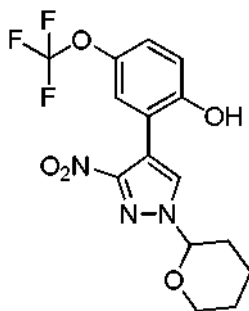
Solo se obtuvo un producto regioisomérico según se indica mediante el análisis por RMN 1H , pero no se determinó el regioisómero.

RMN 1H (d_6 -DMSO): δ 1,56 (m, 2H), 1,68 (m, 1 H), 1,99 (m, 3H), 3,67 (m, 1 H), 3,92 (m, 1H), 5,56 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

LCMS t_R = 1,51 min

Preparación 23Ácido [2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil]borónico

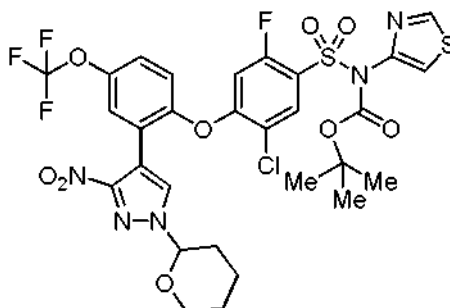
- Una suspensión de ácido 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (23,0 g, 97,5 mmol) en diclorometano (140 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota tribromuro de boro (9,4 ml, 10 mmol) durante 30 min. Después de agitar durante 3 horas, se añadió una cantidad adicional de tribromuro de boro (2 ml). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 20 min. El diclorometano se retiró al vacío y se recogió un sólido de color blanco por filtración y se lavó con agua antes de secarse al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,8 g).
 RMN ¹H (d₄-Metanol): δ 6,78 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,40 (s a, 1 H).
 LCMS t_R = 1,67 min MS m/z 221 [M-H]⁻.

Preparación 242-[3-Nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-(trifluorometoxi)fenol

- A una solución de ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (Preparación 23, 20,5 g, 92,4 mmol) y 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol o 4-bromo-5-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (Preparación 22, 22,7 g, 82,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (300 ml) y carbonato potásico 2 M en agua (117 ml, 212 mmol) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g, 4,3 mmol). La solución se roció con argón (x 3) y se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos) y se concentró al vacío. Se añadieron hexanos en exceso al residuo y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino (19,5 g).
 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 1,46-1,78 (m, 3H), 1,87-2,20 (m, 3H), 3,69 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 10,19 (s a, 1 H).
 LCMS t_R = 1,77 min MS m/z 372 [M-H]⁻.

Preparación 25

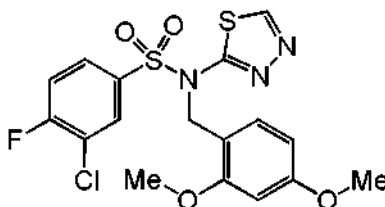
[(5-Cloro-2-fluoro-4-{2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-(trifluorometoxi)fenoxi}fenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 A una solución de 2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-(trifluorometoxi)fenol (Preparación 24, 2,00 g, 5,36 mmol) y [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 2,20 g, 5,36 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadió carbonato potásico (1,5 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (x 2) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con una impureza de un 5 % sin el grupo boc (3,70 g). El compuesto se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.
- 10 LCMS t_R = 1,68 min MS m/z 764 $[MH]^+$.

Preparación 26

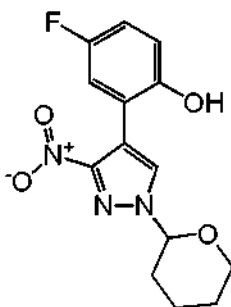
- 15 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en la Preparación 6, Procedimiento 1, usando cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonyl (0,91 g) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g).
- 20 LCMS t_R = 1,70 min MS m/z 466 $[MNa]^+$.

Preparación 27

4-Fluoro-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenol

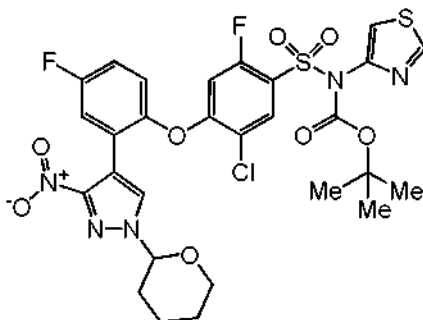


- 25 A una mezcla de ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (225 mg, 1,44 mmol) y 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol o 4-bromo-5-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (Preparación 22, 498 mg, 1,80 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,5 ml) y solución 2 M de carbonato potásico en agua (2,0 ml) se añadió

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (86,71 mg, 0,08 mmol). La mezcla se roció con argón (x 3) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió una cantidad adicional de ácido 5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (56 mg) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento durante un período adicional de 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de tierra de diatomeas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 100 % de hexanos a 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (275 mg, 62 %). LCMS t_R = 1,50 min MS m/z 306 [M-H]⁻.

Preparación 28

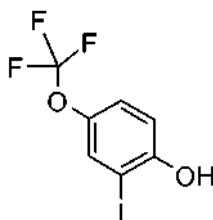
[(5-cloro-2-fluoro-4-{4-fluoro-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenoxi}fenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-fluoro-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenol (Preparación 27, 50,5 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (45,4 mg, 0,33 mmol) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl]1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 4, 67,5 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice automatizada (elución en gradiente de 10 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 76 %). LCMS t_R = 2,02 min MS m/z 720 [MNa]⁺.

Preparación 29

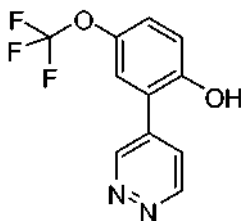
2-Yodo-4-(trifluorometoxi)fenol



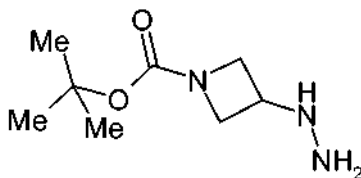
A una suspensión de N-yodosuccinimida (6,95 g, 31 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se añadió 4-trifluorometoxifenol (4,0 ml, 31 mmol) y, después de 5 minutos, ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml, 9 mmol). La suspensión de color pardo pálido se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas antes de diluirse con agua y extraerse con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua, solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se añadió carbón vegetal decolorante. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 30 minutos antes de filtrarse a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con diclorometano. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,18 g, 12 %).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,49 (s a, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H).

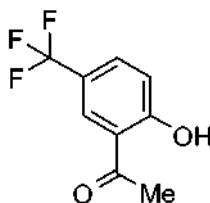
LCMS t_R = 1,51 min MS m/z 303 [MH]⁺.

Preparación 302-Piridazin-4-il-4-(trifluorometoxi)fenol

- Se recogieron 2-yodo-4-(trifluorometoxi)fenol (Preparación 29, 3,30 g, 9,99 mmol) y 4-(tributylestannil)piridazina (4,06 g, 11,0 mmol) en dimetilformamida (40 ml). Se añadió fluoruro de cesio (3,03 g, 20,0 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g, 1,0 mmol) y yoduro de cobre (I) (380 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con argón (x 5) y a continuación se calentó a 45 °C. Después de 2 horas la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de una fase de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) y a continuación se trituró con etil éter. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,18 g, 46 %).
- RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,09 (d, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 9,26 (dd, 1 H), 9,49 (dd, 1 H), 10,64 (s, 1 H).
- LCMS t_R = 1,62 min MS m/z 257 [MH]⁺.

Preparación 313-Hidrazinoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- Se mezclaron 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (142 g, 0,50 mol) e hidrato de hidrazina (245,2 ml, 5,02 mol) en etanol (284 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y el etanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y diclorometano (300 ml), la fase de agua se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 200 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (88,37 g). Este compuesto se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 3,05 (s a, 3H), 3,65-3,76 (m, 3H), 4,00-4,07 (m, 2H).

Preparación 321-[2-Hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona

- A una solución agitada de 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona (35 g, 0,16 mol) en diclorometano seco (400 ml) a 0 °C se añadió yoduro de tetrabutilamonio sólido (2,96 g, 0,008 mol) seguido de tribromuro de boro (33,96 ml, 0,35 mol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con hielo. La mezcla se extrajo con éter dietílico (1 l). La fase orgánica se lavó con agua (2 l) y a continuación con cloruro sódico acuoso saturado (1 l). Después de la

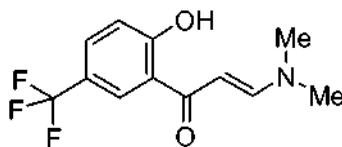
concentración al vacío de la fase orgánica a temperatura ambiente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de 2 % de éter dietílico en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (11,5 g, 35 %).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 2,68 (s, 3H), 7,07 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

5 GCMS t_R = 5,59 min MS m/z 203 $[\text{M-H}]^-$.

Preparación 33

(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona



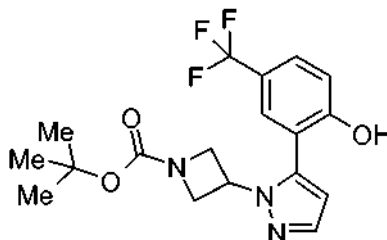
10 Se recogió 1-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona, (Preparación 32, 7,0 g, 0,034 mol) en dimetilacetato de dimetilformamida (18,2 ml, 0,14 mol) a temperatura ambiente y a continuación calentó a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cristalizó en 2-propanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo vivo (6,4 g, 73 %).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,02 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,72 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,89-7,94 (m, 2H), 14,45 (s, 1 H).

15 LCMS t_R = 1,61 min MS m/z 260 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 34

3-[5-(5-Trifluorometil-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una solución agitada de 3-hidrazinoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto, (Preparación 31, 5,7 g, 0,03 mol) en etanol (66 ml) a 0 °C se añadió ácido acético (6,6 ml) gota a gota. A continuación, se añadió en porciones (2E)-3-(dimetilamino)-1-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona, (Preparación 33, 6,4 g, 24,7 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío de la fase orgánica, el producto en bruto se lavó con acetato de etilo al 20 % v/v en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,4 g, 64 %).

25 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 4,27-4,37 (m, 3H), 4,70 (s, 1 H), 4,79-4,83 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H).

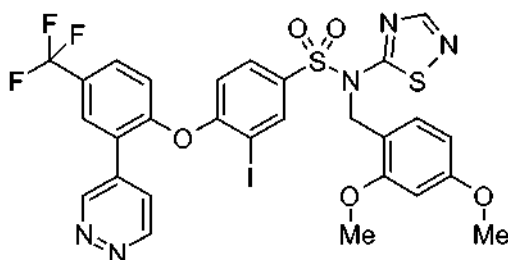
30 Pureza por HPLC: 99,84 %.

LCMS t_R = 3,52 min MS m/z 384 $[\text{MH}]^+$.

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 3,60 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 7,00 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H).
LCMS t_{R} = 1,82 min MS m/z 558 $[\text{MNa}]^+$.

Preparación 38

5 N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-yodo-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

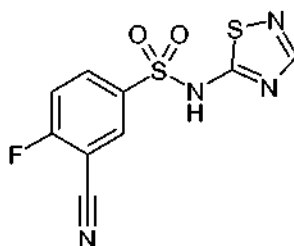


El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 35 a 60 °C durante 4 días usando 2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 30) y N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-5-yodo-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 37) para dar el producto (420 mg, 43 %).

10 RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 3,60 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,4 (m, 2H), 6,95 (m, 1 H), 7,15 (m, 2H), 7,80 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,40 (s, 1H), 9,3 (m, 1H), 9,55 (m, 1 H).
LCMS t_{R} = 3,61 min MS m/z 756 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 39

3-Ciano-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

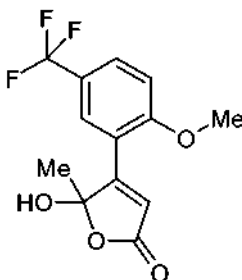


15 Se disolvió hidróxido sódico (5,08 g, 130 mmol) en agua (60 ml) y 1,4-dioxano (300 ml). Se añadió 1,2,4-tiadiazol-5-amina (10 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,25 g, 38 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 3 horas a 20 °C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno (150 ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (13 g, 69 %).

20 RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 7,71 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,54 (s, 1 H).
LCMS t_{R} = 1,22 min MS m/z 283 $[\text{MH}]^-$.

25 Preparación 40

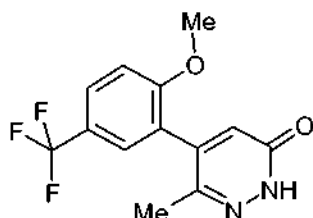
5-Hidroxi-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfuran-2(5H)-ona



Se mezcló 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilacetona (2800 mg, 12 mmol) con ácido glicólico (2,7 ml 18 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el compuesto del título (3,5 g).
LCMS t_R = 3,20 min MS m/z 287 [MH]⁺.

5 Preparación 41

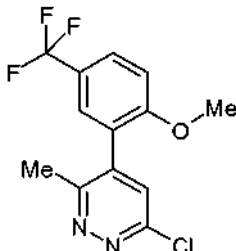
5-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-6-metilpiridazin-3(2H)-ona



Se disolvió 5-hidroxi-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfuran-2(5H)-ona (Preparación 40, 3 g, 10 mmol) en etanol y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (1,0 ml, 20 mmol) a esta solución, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO™ Companion, elución de 50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,05 g).
RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,76 (s, 1 H) 7,05 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,69 (d, 1H), 10,82 (s, 1 H).

15 Preparación 42

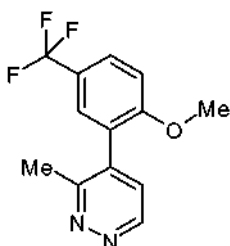
6-Cloro-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiridazina



Se calentaron 5-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-6-metilpiridazin-3(2H)-ona (Preparación 41, 1,1 g, 39 mmol) y oxiclورو de fósforo (20 ml) a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se vertió en hielo antes de neutralizarse con bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de 20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg).
RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,49 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,08 (d, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,72 (d, 1 H).
LCMS t_R = 3,45 min MS m/z 303 [MH]⁺.

Preparación 43

4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiridazina

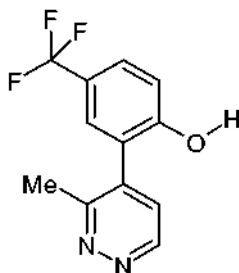


Se disolvió 6-cloro-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiridazina (Preparación 42, 800 mg, 2,6 mmol) en metanol (32 ml), la solución se desgasificó con argón durante 15 minutos y a continuación se añadió paladio sobre carbón (160 mg) y se colocó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol (20 ml) y el filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (700 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,16 (d, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,93 (s, 1H) 9,37 (s, 1H).

Preparación 44

2-(3-Metilpiridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol

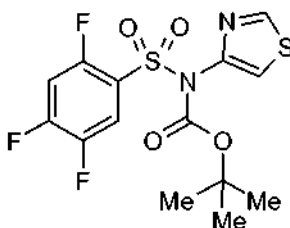


A una solución de 4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiridazina (Preparación 43, 650 mg, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió tiometóxido sódico (850 mg, 12 mmol) y mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C, se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y a continuación se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de 20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (325 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,47 (s, 3H), 7,08 (d, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 9,12 (d, 1H) 10,84 (s, 1 H).
LCMS t_R = 2,99 min MS m/z 255 [MH]⁺.

Preparación 45

1,3-Tiazol-4-il[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]carbamato de *terc*-butilo

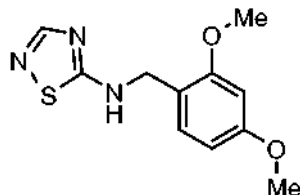


A una solución de 1,3-tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación 3, 28,94 g, 145 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) a -70 °C, en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 145 ml, 145 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de enfriarse a -70 °C una vez más. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonyl (40 g, 173 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y a continuación la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico antes de concentrarse al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 g, 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 9H), 7,07-7,13 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,78 (s, 1 H).
LCMS t_R = 3,46 minutos. MS m/z 395 [MH]⁺.

Preparación 46

(2,4-Dimetoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il-amina / N-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina



- Una mezcla de 5-amino-1,2,4-tiadiazol (1,00 g, 9,89 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,81 g, 10,9 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se recogió en metanol (25 ml). Se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (600 mg, 15,9 mmol) en pequeñas porciones (efervescencia vigorosa después de cada adición) y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (1 ml) seguido de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna ISCO™, elución en gradiente de 25 % a 60 % de acetato de etilo en heptano) para formar un residuo semisólido. Se añadió *tert*-butil metil éter (2-3 ml), seguido de heptano (2-3 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,22 g).
- RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,73 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,36 (d, 2 H), 6,47 (dd, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,65 (s a, 1 H).

La capacidad de los compuestos de la lista (I) para bloquear el canal Nav1.7 (o SCN9A) se midió usando el ensayo que se describe a continuación.

20 Construcción y mantenimiento de la línea celular

Se transfectaron células de Riñón de Embrión Humano (HEK) con un constructo hSCN9A usando reactivo de lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas convencionales. Las células que expresan de forma estable los constructos hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 µg/ml). La expresión de los clones se analizó sistemáticamente usando la técnica de fijación de tensión de células completas.

25 Cultivo celular

- Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 % inactivado por calor y 400 µg/ml de G-418 en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 10 %. Para HTS, las células se recogieron de los matraces mediante tripsinización y se volvieron a sembrar en una placa de múltiples pocillos apropiada (por lo general 96 o 384 pocillos/placa) de modo que se consiguiera la confluencia dentro de las 24 horas de la siembra. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo mediante una breve tripsinización y se volvieron a sembrar sobre cubreobjetos de vidrio a baja densidad. Por lo general, las células se usan para experimentos electrofisiológicos dentro de 24 a 72 horas después de la siembra.

Registro Electrofisiológico

- Se colocaron cubreobjetos que contenían células HEK que expresan hSCN9A en un baño en la platina de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/minuto) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl₂ 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se llenaron con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH, y tenían una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones extracelulares e intracelulares era de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

- Las corrientes de hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie no compensada fue por lo general de 2 a 5 megaohmios y se consiguió una compensación de la resistencia en serie > 85 % de forma rutinaria. Como resultado, los errores de la tensión fueron insignificantes y no se aplicó corrección. Se adquirieron registros de corriente de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

Las células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se visualizaron con óptica de contraste de Hoffman y se colocaron enfrente de un conjunto de columnas de flujo que emiten soluciones extracelulares ya sea de control o

que contienen compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar soluciones de reserva 10 mM, que a continuación se diluyeron en solución extracelular para alcanzar las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final de dimetilsulfóxido (< 0,3 % de dimetilsulfóxido) no tenía ningún efecto significativo sobre las corrientes de sodio de hSCN9A. La dependencia de la tensión de inactivación se determinó mediante la aplicación de una serie de prepulsos despolarizantes (periodo de 8 segundos con incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de mantenimiento negativo. A continuación, la tensión se midió inmediatamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron como una función del potencial del prepulso para permitir la estimación de la tensión a la que se inactivó un 50 % de los canales (punto medio de inactivación o V_{1/2}). Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para inhibir los canales de sodio hSCN9A mediante la activación del canal con un paso de tensión de 20 ms a 0 mV seguido de un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos al V_{1/2} determinado de forma empírica. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó por diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de compuestos de ensayo. Para facilitar la comparación, se calcularon los valores de "CI-50 estimado" (CIE₅₀) a partir de datos de electrofisiología de un solo punto mediante la siguiente ecuación, (concentración sometida a ensayo, μ M) X (100 % de inhibición / % de inhibición). Los valores de inhibición < 20 % y > 80 % se excluyeron del cálculo.

Los ensayos electrofisiológicos se realizaron con el hardware PatchXpress 7000 y el software asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los usados en los experimentos de fijación de tensión en células completas convencionales que se han descrito anteriormente. Las células hSCN9A se cultivaron como anteriormente para un 50 % - 80 % de confluencia y se recogieron por tripsinización. Las células tripsinadas se lavaron y se resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1×10^6 células/ml. La instalación de manipulación de líquidos de a bordo del PatchXpress se usó para la dispensación de las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio de la tensión de inactivación fue tal como se describe para los registros convencionales de células completas. A continuación, las células se fijaron con tensión al V_{1/2} determinada empíricamente y la corriente se activó por un paso de 20 ms de tensión a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también se realizaron usando la plataforma electrofisiológica automatizada IonWorks Quattro (Molecular Devices Corp.). Las soluciones intracelulares y extracelulares fueron tal como se ha descrito anteriormente con los siguientes cambios, se añadieron 100 μ g/ml de anfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se cultivaron y se recogieron como para PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de $3-4 \times 10^6$ células/ml. La instalación de manipulación de líquidos de a bordo de la IonWorks Quattro se usó para la dispensación de las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. A continuación, se aplicó un protocolo de tensión que consistía en un paso de tensión para inactivar completamente los canales de sodio, seguido de un breve periodo de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación de los canales de sodio sin bloquear, seguido por una etapa de tensión de ensayo despolarizada para evaluar la magnitud de la inhibición por el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó en base a la diferencia de amplitud de corriente entre la adición previa al compuesto y las exploraciones de adición después de los compuestos.

Los compuestos de los Ejemplos se sometieron a ensayo en los ensayos que se han descrito anteriormente usando la plataforma PatchXpress y se descubrió que tenían los valores de CIE₅₀ (μ M) de Na_v1.7 que se especifican en la tabla que sigue a continuación.

Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀
1	0,0067	5	0,0118	9	0,024	13	0,0011	17	0,01
2	0,005	6	0,0085	10	0,0108	14	0,0026		
3	0,018	7	0,0147	11	0,0166	15	0,0116		
4	0,0275	8	0,0099	12	0,0146	16	0,0032		

También se puede medir la capacidad de los compuestos de la lista (I) para bloquear el canal Na_v1.5 (o SCN5A) usando un ensayo análogo al que se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo el gen SCN9A con el gen SCN5A. Todas las demás condiciones permanecen igual incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Los valores de CI₅₀ estimados se determinan en la mitad de la inactivación para Na_v1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor de CIE₅₀ en el canal Na_v1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado para Na_v1.7 frente a Na_v1.5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 5-Cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 5-Cloro-4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;
 5-Cloro-2-fluoro-4-[5-fluoro-2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 5-Cloro-2-fluoro-4-[4-fluoro-2-piridazin-4-il-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida;
 4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida;
 10 4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 4-[2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-3-cloro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;
 4-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 4-[2-(5-Amino-1H-pirazol-4-il)-4-fluorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 5-Cloro-2-fluoro-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 15 4-[2-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
 5-Cloro-2-fluoro-4-[4-trifluorometil-2-[1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]-N-1,3,4-tiadiazol-ilbencenosulfonamida;
 3-Ciano-4-[2-(3-metilpiridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
 20 3-Metil-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;
 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida;
 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;
 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;
 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-3-ciano-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;
 25 4-[4-cloro-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)fenoxi]-2,5-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del dolor.

6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.