

04



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATORIA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-46275

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE N-SULFONILAMINO BENCIL -2 -
FENOXIACETAMIDA SUSTITUIDOS.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/4453 // A61P25/00
A61K31/353
A61K31/18

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 8 de Mayo de 2007

P2007/061084

FOL 10-36-2007

(1212)

SS



PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017. E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003321

Fecha

Octubre 31, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/051378

Fecha

Mayo 18, 2006

6

Título (54) COMPUESTOS DE N-SULFONILAMINO BENZIL-2-FENOXIACETAMIDA
SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 295/08; 311/58; 311/08; A61K 31/4453;
31/353; 31/18; A61P 25/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Noviembre 10, 2004

Marzo 10, 2005

Julio 15, 2005

(31) Número de Solicitud

60/626.559

60/660.978

60/699.801

9

Comprobante de pago No. 07 - 35.783

Fecha Mayo 8, 2007

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.. Adjunto copia simple 06-051.757

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

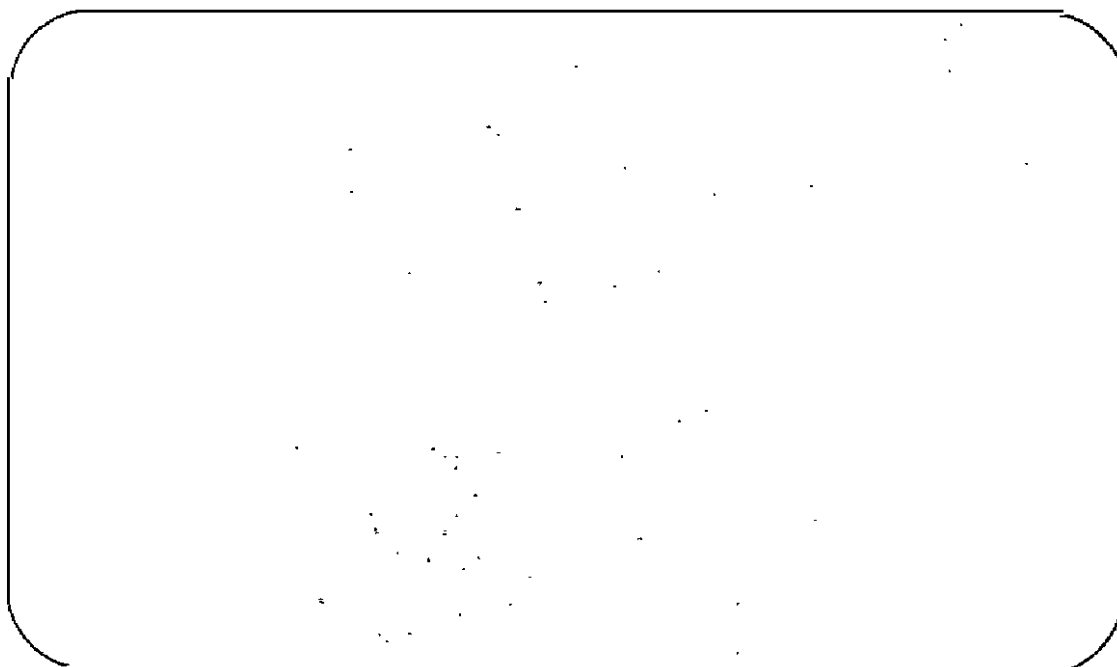
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

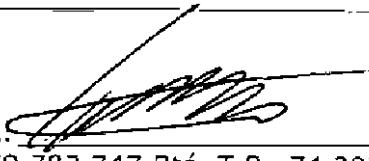
FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/003321

1. TADASHI INOUE

Shinjuku Bunka Quint Bldg.,
3-22-7, Yoyogi, Shibuya-Ku
Tokio 151-8589.

Japón

Nacionalidad: Japonesa

2. SATOSHI NAGAYAMA

Shinjuku Bunka Quint Bldg.,
3-22-7, Yoyogi, Shibuya-Ku
Tokio 151-8589.

Japón

Nacionalidad: Japonesa

3. KAZUNARI NAKAO

Shinjuku Bunka Quint Bldg.,
3-22-7, Yoyogi, Shibuya-Ku
Tokio 151-8589.

Japón

Nacionalidad: Japonesa



4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046275- -00000-0000

Fecha 2007-05-09 16:34:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,783
CHA : MAYO 8 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331050	08/05/2007	8.595,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerceía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

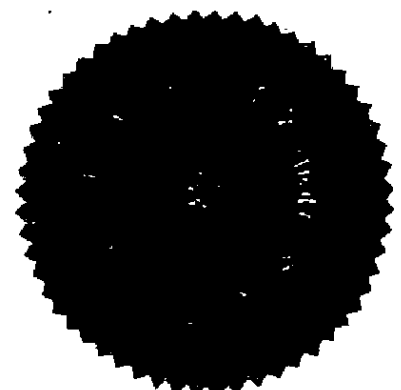
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

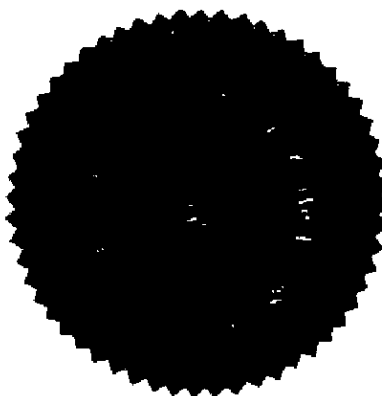
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th*

Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEING AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp: 10. Signature: **R. Bawden**
timbre:



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/051378 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 295/08 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2005/003321

(22) International Filing Date: 31 October 2005 (31.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/636,559 10 November 2004 (10.11.2004) US
60/660,978 10 March 2005 (10.03.2005) US
60/699,801 15 July 2005 (15.07.2005) US

(71) Applicant (for JP only): PFIZER JAPAN INC. (JP/JP);
Shinjuku Bunka Quint Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku,
Tokyo 151-8589 (JP).(71) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC. (US/US); 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

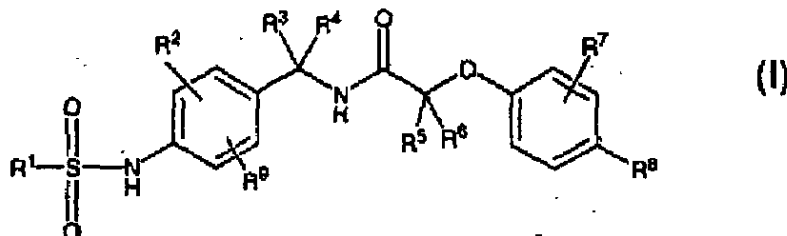
(75) Inventors/Applicants (for US only): INOUE, Tadashi

[JP/JP]; Pfizer Japan Inc., Shinjuku Bunka Quint Bldg.,
3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589 (JP). NA-
GAYAMA, Satoshi [JP/JP]; Pfizer Japan Inc., Shinjuku
Bunka Quint Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo
151-8589 (JP). NAKAO, Kazunari [JP/JP]; Pfizer
Japan Inc., Shinjuku Bunka Quint Bldg., 3-22-7, Yoyogi,
Shibuya-ku, Tokyo 151-8589 (JP).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; C/o DROUTIN,
Stéphane, Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED N-SULFONYLAMINO BENZYL-2-PHENOXY ACETAMIDE COMPOUNDS



(57) Abstract: This invention provides a compound of the formula (I); wherein R^1 represents a (C_1-C_6) alkyl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group or a (C_1-C_6) alkoxy group; R^3 , R^4 , R^5 and R^6 each independently represents a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, or a halogen atom; R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group optionally substituted with a piperidino group, a (C_1-C_6) alkoxy group optionally substituted with a 3-7 membered cycloalkyl ring, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy group, a halo (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkylthio group, a (C_1-C_6) alkylsulfonyl group or a (C_1-C_6) alkylsulfonyl group; R^8 represents a (C_1-C_6) alkyl group, a halo (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy group, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl group or a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy group; or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-8 membered carbocyclic or heterocyclic ring, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy group and a hydroxy (C_1-C_6) alkyl group, and R^9 represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. These compounds are useful for the treatment of disease conditions caused by overactivation of VR1 receptor, such as pain or the like in mammalian. The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I).

WO 2006/051378 A1

99

WO 2006/051378 A1



European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— with international search report

SUBSTITUTED N-SULFONYLAMINO BENZYL-2-PHENOXYACETAMIDE COMPOUNDS**Technical Field**

This invention relates to novel substituted *N*-sulfonylaminobenzyl-2-phenoxyacetamide compounds. These compounds are useful as antagonists of VR1 (Type I Vanilloid receptors) or TRPV-1 (Transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member-1), and are thus useful for the treatment of pain, neuralgia, neuropathies, nerve injury, burns, migraine, carpal tunnel syndrome, fibromyalgia, neuritis, sciatica, pelvic hypersensitivity, bladder disease, inflammation, or the like in mammals, especially humans. The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising the above compounds.

Background Art

Vanilloid receptor 1 (VR1) is a ligand gated non-selective cation channel. It is believed to be a member of the transient receptor potential super family. VR1 is recognized as a polymodal nociceptor that integrates multiple pain stimuli, e.g., noxious heat, protons, and vanilloids. A major distribution of VR1 is in the sensory (Aδ- and C-) fibers, which are bipolar neurons having somata in sensory ganglia. The peripheral fibers of these neurons innervate the skin, the mucosal membranes, and almost all internal organs. It is also recognized that VR1 exists in bladder, kidney, brain, pancreas, and various kinds of organs. A body of studies using VR1 agonists, e.g., capsaicin or resiniferatoxin, have suggested that VR1 positive nerves are thought to participate in a variety of physiological responses, including nociception. Based on both the tissue distribution and the roles of VR1, VR1 antagonists would have good therapeutic potential.

WO200216318A1 discusses *N*-sulfonylaminobenzyl-3-propionamide derivatives as a modulator for vanilloid receptor. However, the specification of WO200216318A1 is silence about the compounds having an oxygen atom as part of the amide linker between two phenyl groups.

WO200216319A1 discusses methansulfonylaminophenyl acetic acid derivatives as a modulator for vanilloid receptor. With respect to the order of NH and carbonyl groups in the linker between two phenyl groups, the compounds in WO200216319A1 is reverse to the compounds of the present invention. Further WO200216319A1 is silence about the compounds having an oxygen atom as part of the amide linker between two phenyl groups.

WO2005003084A1, published on January 13, 2005 (after the first priority date of the present application of November 11, 2004), discusses 4-(methylsulfonylamino) phenyl analogues as a vanilloid antagonist. However, in WO2005003084, there is no concrete description about phenoxy acetamide compounds such as the compounds of the present invention. Also there is no description, suggestion or motivation about introducing an alkyl group to the phenyl group substituted with an alkylsulfonylamino group, or about compounds having a methylene group next to the phenyl group substituted with an alkylsulfonylamino group.

Further, the compounds of the present invention possess an excellent compound series in a human VR1 antagonist activity by introducing an oxygen atom into the linker. Further the compounds of the present invention also possess an excellent half-life value by introducing an oxygen atom into the linker, being substituted with an alkyl group to the phenyl group having an alkylsulfonylamino group and/or having a methylene group, as part of the linker, next to the phenyl group substituted with an

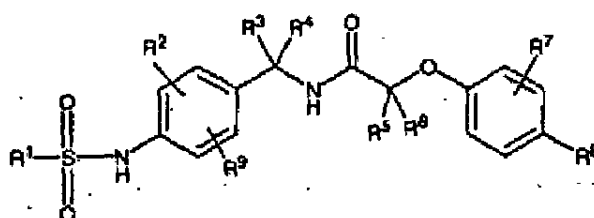
alkylsulfonylamino group.

It would be desirable if there were provided a novel VR1 selective antagonist with potent binding activity with VR1 receptor by systemic administration, and both with less toxicity, good absorption, good half-life, good solubility, low protein binding affinity, less drug-drug interaction, a reduced inhibitory activity at HERG channel, reduced QT prolongation and good metabolic stability.

Brief Disclosure of the Invention

It has now been found that substituted *N*-sulfonylaminobenzyl-2-phenoxyacetamide compounds are VR1 antagonists with analgesic activity by systemic administration. The compounds of the present invention may show less toxicity, good absorption, good half-life, good solubility, low protein binding affinity, less drug-drug interaction, a reduced inhibitory activity at HERG channel, reduced QT prolongation and good metabolic stability.

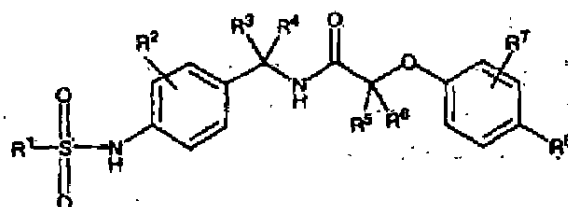
The present invention provides a compound of the following formula (I):



(I)

wherein R^1 represents a (C_1-C_6) alkyl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group or a (C_1-C_6) alkoxy group; R^3 , R^4 , R^7 and R^8 each independently represents a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, or a halogen atom; R^5 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group optionally substituted with a piperidino group, a (C_1-C_6) alkoxy group optionally substituted with a 3-7 membered cycloalkyl ring, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy group, a halo (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkylthio group, a (C_1-C_6) alkylsulfinyl group or a (C_1-C_6) alkylsulfonyl group; R^6 represents a (C_1-C_6) alkyl group, a halo (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy group, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy group, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl group or a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy group; or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, may be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl group, a (C_1-C_6) alkoxy group and a hydroxy (C_1-C_6) alkyl group; and R^9 represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

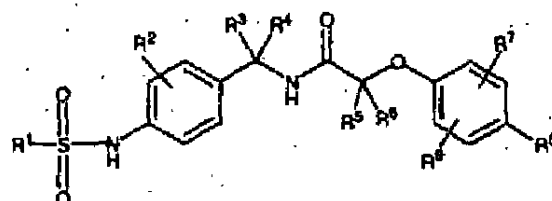
Another embodiment of the present invention is a compound of the formula (I-a) which claimed in US provisional application 60/626,559 filed on November 10, 2004:



(I-a)

wherein R^1 represents a (C_1-C_6) alkyl or an aryl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl, a halo (C_1-C_6) alkyl, or a (C_1-C_6) alkoxy; R^3 , R^4 , R^5 and R^6 each independently represent a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a halogen atom, or a halo (C_1-C_6) alkyl, or R^3 and R^4 , and/or, R^5 and R^6 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3-7 membered cycloalkyl ring or heterocyclic ring in which one or two non-adjacent carbon atoms are optionally replaced by oxygen, sulfur or NH groups; R^7 represent a hydrogen atom, a halogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkylthio, a (C_1-C_6) alkylsulfinyl, a (C_1-C_6) alkylsulfonyl, or a $[(C_1-C_6)alkyl]NH-$, a $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-$; and R^8 represent a halogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy, or a $[(C_1-C_6)alkyl]NH-$, a $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-$, or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, may be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-8 membered cycloalkyl ring or heterocyclic ring in which one or two non-adjacent carbon atoms are optionally replaced by oxygen, sulfur or NH groups, wherein the cycloalkyl ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy and hydroxy (C_1-C_6) alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another embodiment of the present invention is a compound of the formula (I-b), which described in US provisional applications 60/660,978 filed on March 10, 2005 and 60/699,801 filed on July 15, 2005:



(I-b)

wherein R^1 represents a (C_1-C_6) alkyl or an aryl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C_1-C_6) alkyl, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy, a hydroxy (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl or a halo (C_1-C_6) alkyl; R^3 , R^4 , R^5 and R^6 each independently represent a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a halogen atom, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl or a hydroxy (C_1-C_6) alkyl, or R^3 and R^4 , and/or, R^5 and R^6 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3-7 membered cycloalkyl ring or heterocyclic ring in which one or two non-adjacent carbon atoms are optionally replaced by oxygen, sulfur or NH groups; R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkylthio, a (C_1-C_6) alkylsulfinyl, a (C_1-C_6) alkylsulfonyl, or a $[(C_1-C_6)alkyl]NH-$, a $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-$; R^8 represents a halogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, a halo (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy, a hydroxy (C_1-C_6) alkoxy, a (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, a (C_1-C_6) alkoxy-

(C₁-C₆)alkoxy, or a [(C₁-C₆)alkyl]NH-, a [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, may be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-8 membered cycloalkyl ring, or heterocyclic ring in which one or two non-adjacent carbon atoms are optionally replaced by oxygen, sulfur or NH groups, wherein the cycloalkyl ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and hydroxy(C₁-C₆)alkyl; and R⁹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkyl, a (C₁-C₆)alkoxy, a hydroxy(C₁-C₆)alkoxy, a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy, a halo (C₁-C₆)alkyl, a (C₁-C₆)alkylthio, a (C₁-C₆)alkylsulfinyl, a (C₁-C₆)alkylsulfonyl, a [(C₁-C₆)alkyl]NH-, a [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, H₂N-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C₁-C₆)alkoxy, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C₁-C₆)alkoxy, H₂N-(C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The compounds of the present invention are antagonists of VR1 receptor and are thus useful in therapeutics, particularly for the treatment of acute cerebral ischemia, pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, post herpetic neuralgia, neuropathies, neuralgia, diabetic neuropathy, HIV-related neuropathy, nerve injury, rheumatoid arthritic pain, osteoarthritic pain, burns, back pain, visceral pain, cancer pain, dental pain, headache, migraine, carpal tunnel syndrome, fibromyalgia, neuritis, sciatica, pelvic hypersensitivity, pelvic pain, menstrual pain; bladder disease, such as incontinence, micturition disorder, renal colic and cystitis; inflammation, such as burns, rheumatoid arthritis and osteoarthritis; neurodegenerative disease, such as stroke, post stroke pain and multiple sclerosis; pulmonary disease, such as asthma, cough, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and broncho constriction; gastrointestinal disease such as gastroesophageal reflux disease (GERD), dysphagia, ulcer, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), colitis and Crohn's disease; ischemia, such as cerebrovascular ischemia; emesis, such as cancer chemotherapy-induced emesis, and obesity, or the like in mammals, especially humans.

The compounds of the present invention are useful for the general treatment of pain, particularly neuropathic pain.

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is activated by noxious stimuli via peripheral transducing mechanisms (see Millan, 1999, *Prog. Neurobiol.*, 57, 1-164 for a review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characteristically small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred, after complex processing in the dorsal horn, either directly, or via brain stem relay nuclei, to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Pain may generally be classified as acute or chronic. Acute pain begins suddenly and is short-lived (usually in twelve weeks or less). It is usually associated with a specific cause such as a specific injury and is often sharp and severe. It is the kind of pain that can occur after specific injuries resulting from surgery, dental work, a strain or a sprain. Acute pain does not generally result in any persistent

14
19

psychological response. In contrast, chronic pain is long-term pain, typically persisting for more than three months and leading to significant psychological and emotional problems. Common examples of chronic pain are neuropathic pain (e.g. painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia), carpal tunnel syndrome, back pain, headache, cancer pain, arthritic pain and chronic post-surgical pain.

When a substantial injury occurs to body tissue, via disease or trauma, the characteristics of nociceptor activation are altered and there is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate. These effects lead to a heightened sensation of pain. In acute pain these mechanisms can be useful, in promoting protective behaviours which may better enable repair processes to take place. The normal expectation would be that sensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is often due to nervous system injury. This injury often leads to abnormalities in sensory nerve fibres associated with maladaptation and aberrant activity (Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1755-1768).

Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. Such symptoms include: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) exaggerated pain responses to noxious stimuli (hyperalgesia); and 3) pain produced by normally innocuous stimuli (allodynia - Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Although patients suffering from various forms of acute and chronic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms may be different and may, therefore, require different treatment strategies. Pain can also therefore be divided into a number of different subtypes according to differing pathophysiology, including nociceptive, inflammatory and neuropathic pain.

Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and activate neurons in the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). The activation of nociceptors activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmit rapidly and are responsible for sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey a dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of pain from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic, cancer pain and back pain. Cancer pain may be chronic pain such as tumour related pain (e.g. bone pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome or post radiation syndrome). Cancer pain may also occur in response to chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy. Back pain may be due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament. Back pain may resolve naturally but in some patients, where it lasts over 12 weeks, it becomes a chronic condition, which can be particularly debilitating.

Neuropathic pain is currently defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include, but are not limited to,

15 TS

peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, back pain, cancer neuropathy, HIV neuropathy, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, central post-stroke pain and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years, significantly decreasing a patient's quality of life (Woolf and Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between patients with the same disease (Woolf & Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, and paroxysmal or abnormal evoked pain, such as hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events, activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which results in swelling and pain (Levine and Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). Arthritic pain is the most common inflammatory pain. Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis is a common cause of disability. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grehn & Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). It has been estimated that almost 16 million Americans have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Mersfelder, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). Most patients with osteoarthritis seek medical attention because of the associated pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life. Ankylosing spondylitis is also a rheumatic disease that causes arthritis of the spine and sacroiliac joints. It varies from intermittent episodes of back pain that occur throughout life to a severe chronic disease that attacks the spine, peripheral joints and other body organs.

Another type of inflammatory pain is visceral pain which includes pain associated with inflammatory bowel disease (IBD). Visceral pain is pain associated with the viscera, which encompass the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders that cause pain include functional bowel disorder (FBD) and inflammatory bowel disease (IBD). These GI disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including, in respect of FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and, in respect of IBD, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, all of which regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, cystitis and pancreatitis and pelvic pain.

It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. back pain and cancer pain have both nociceptive and neuropathic components.

Other types of pain include:

- pain resulting from musculo-skeletal disorders, including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis;
- heart and vascular pain, including pain caused by angina, myocardial infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleroderma and skeletal muscle ischemia;
- head pain, such as migraine (including migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; and
- orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain.

Also, the present invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of disease conditions caused by overactivation of VR1 receptor, in a mammalian subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The composition is preferably useful for the treatment of the disease conditions defined above.

Also, the present invention provides for the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as a medicament.

Further, the present invention provides a method for the treatment of the disease conditions defined above in a mammal, preferably a human, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

Yet further, the present invention provides the use of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of the disease conditions defined above.

Yet further, the present invention provides a combination of a compound of formula (I) and another pharmacologically active agent.

Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "a halogen atom" means a fluoro, a chloro, a bromo or an iodo atom, preferably a fluoro or a chloro atom.

As used herein, the term "a (C₁-C₈)alkyl group" means straight or branched chain saturated radicals, including, but not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *secondary*-butyl, *tertiary*-butyl and 2-methylbutyl groups. Preferable alkyl groups are methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *tertiary*-butyl and 2-methylbutyl groups.

As used herein, the term "a (C₁-C₃)alkyl group" means straight or branched chain saturated radicals, including, but not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl and *iso*-propyl. Preferable alkyl groups are methyl, ethyl and *n*-propyl.

As used herein, the term "a (C₁-C₅)alkyl group" means straight or branched chain saturated radicals, including, but not limited to *n*-butyl, *iso*-butyl, *secondary*-butyl, *tertiary*-butyl and 2-methylbutyl groups. Preferable alkyl groups are *n*-butyl, *tertiary*-butyl and 2-methylbutyl groups.

As used herein, the term "a (C₁-C₉)alkyl group substituted with a piperidino group" means a

(C₁-C₆)alkyl radical as defined above which is substituted with a piperidino group including, but not limited to, piperidinomethyl, piperidinoethyl or piperidinobutyl group.

As used herein, the term "a hydroxy(C₁-C₆)alkyl group" means a (C₁-C₆)alkyl radical as defined above which is substituted by hydroxy group including, but not limited to, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxy *n*-propyl, hydroxy *iso*-propyl, hydroxy *n*-butyl, hydroxy *iso*-butyl, hydroxy *secondary*-butyl and hydroxy *tertiary*-butyl. Preferable hydroxyalkyl groups are hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxy *n*-propyl and hydroxy *n*-butyl.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkoxy group" means (C₁-C₆)alkyl-O- wherein (C₁-C₆)alkyl radical as defined above, including, but not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *secondary*-butoxy and *tertiary*-butoxy. Preferable alkoxy groups are methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy and *tertiary*-butoxy.

As used herein, the term "a (C₁-C₃)alkoxy group" means (C₁-C₃)alkyl-O- wherein (C₁-C₃)alkyl radical as defined above, including, but not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy and *iso*-propoxy. Preferable alkoxy groups are methoxy, ethoxy and *n*-propoxy.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkoxy group optionally substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring" means a (C₁-C₆)alkoxy radical as defined above which is unsubstituted or substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring defined below such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl ring.

As used herein, the term "a hydroxy(C₁-C₆)alkoxy group" means a (C₁-C₆)alkoxy radical as defined above which is substituted by hydroxy group including, but not limited to, hydroxymethoxy, hydroxyethoxy, hydroxy *n*-propoxy, hydroxy *iso*-propoxy, hydroxy *n*-butoxy, hydroxy *iso*-butoxy, hydroxy *secondary*-butoxy and hydroxy *tertiary*-butoxy. Preferable hydroxyalkoxy groups are hydroxymethoxy, hydroxyethoxy, hydroxy *n*-propoxy and hydroxy *n*-butoxy.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl group" means a (C₁-C₆)alkoxy radical as defined above which is substituted by a (C₁-C₆)alkyl group as defined above.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy group" means a (C₁-C₆)alkoxy radical as defined above which is substituted by a (C₁-C₆)alkoxy group as defined above. Preferable alkoxy-alkoxy groups are methoxy methoxy, methoxy ethoxy or ethoxy ethoxy groups.

As used herein the term "a halo(C₁-C₆)alkyl group", means a (C₁-C₆)alkyl radical which is substituted by one or more halogen atoms as defined above including, but not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 3-fluoropropyl, 4-fluorobutyl, chloromethyl, trichloromethyl, iodomethyl, bromomethyl and 4,4,4-trifluoro-3-methylbutyl groups. Preferable halo(C₁-C₆)alkyl groups are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl and 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl groups.

As used herein the term "a halo(C₁-C₄)alkyl group", means a (C₁-C₄)alkyl radical which is substituted by one or more halogen atoms as defined above including, but not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 3-fluoropropyl, 4-fluorobutyl, chloromethyl, trichloromethyl, iodomethyl and bromomethyl groups. Preferable halo(C₁-C₄)alkyl groups are fluoromethyl, difluoromethyl,

trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl and 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl groups.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkylthio group" means (C₁-C₆)alkyl-S- wherein (C₁-C₆)alkyl is as defined above, including, but not limited to methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, *iso*-propylthio, *n*-butylthio, *iso*-butylthio, *secondary*-butylthio and *tertiary*-butylthio. Preferable alkylthio groups are methylthio, ethylthio, *n*-propylthio and *n*-butylthio.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkylsulfinyl group" means (C₁-C₆)alkyl-SO- wherein (C₁-C₆)alkyl is defined above, including, but not limited to methylsulfinyl, ethylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, *iso*-propylsulfinyl, *n*-butylsulfinyl, *iso*-butylsulfinyl, *secondary*-butylsulfinyl and *tertiary*-butylsulfinyl. Preferable alkylsulfinyl groups are methylsulfinyl, ethylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl and *n*-butylsulfinyl.

As used herein, the term "a (C₁-C₆)alkylsulfonyl group" means (C₁-C₆)alkyl-SO₂- wherein (C₁-C₆)alkyl is defined above, including, but not limited to methylsulfonyl, ethylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, *iso*-propylsulfonyl, *n*-butylsulfonyl, *iso*-butylsulfonyl, *secondary*-butylsulfonyl, *tertiary*-butylsulfonyl. Preferable alkylsulfonyl groups are methylsulfonyl, ethylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, *n*-butylsulfonyl.

As used herein, the term "carbocyclic ring" means a saturated carbocyclic ring of 3 to 7 carbon atoms including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl. Preferable carbocyclic rings are cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein the term "heterocyclic ring" means a 3-8 membered carbocyclic ring in which one or two non-adjacent carbon atoms are optionally replaced by oxygen, sulfur, NH or N(C₁-C₆)alkyl group. Examples of such heterocyclic rings include, but are not limited to, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, tetrahydrothiazole, tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrahydropyrazine, tetrahydropyrimidine and 3,4-dihydro-2*H*-pyran. Preferable heterocyclic rings are tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, tetrahydropyrrole, tetrahydropyridine and 3,4-dihydro-2*H*-pyran.

Where the compounds of formula (I) contain hydroxy groups, they may form esters. Examples of such esters include esters with a carboxy group. The ester residue may be an ordinary protecting group or a protecting group which can be cleaved *in vivo* by a biological method such as hydrolysis.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment" as used herein refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

Preferable compounds of the invention include those in which each variable in Formula (I) is selected from the preferred group for each variable.

Preferable compounds of the invention include compounds according to formula(I), wherein R¹ represents a methyl group; R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group or a (C₁-C₆) alkoxy group; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each independently represents a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl, or a halogen atom; R⁷ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group substituted with a piperidino group or a (C₁-C₆) alkoxy group substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring; R⁸ represents a (C₁-C₆)alkyl group or a halo (C₁-C₆)alkyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-6 membered carbocyclic or heterocyclic ring, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is

19 19

unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups; and R⁹ represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Preferable compounds of the invention include compounds according to formula(I), wherein R¹ represents a methyl group; R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₃) alkyl group or a (C₁-C₃) alkoxy group; R³ represents a hydrogen atom or a methyl group; R⁴ represents a hydrogen atom; R⁵ and R⁶ each independently represents a hydrogen atom or a halogen atom; R⁷ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group substituted with a piperidino group or a (C₁-C₆) alkoxy group substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring; R⁸ represents a (C₄-C₅)alkyl group or a halo(C₁-C₄)alkyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-6 membered carbocyclic ring or a 6 membered heterocyclic ring containing an oxygen atom, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups; and R⁹ represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Preferable compounds of the invention include compounds according to formula(I), wherein R¹ represents a methyl group; R² represents a hydrogen atom, a chloro atom, a fluoro atom, or a methyl group; R³ represents a hydrogen atom or a methyl group; R⁴ represents a hydrogen atom; R⁵ and R⁶ each independently represents a hydrogen atom or a halogen atom; R⁷ represents a hydrogen atom, a chloro atom, a fluoro atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group substituted with a piperidino group or a (C₁-C₆) alkoxy group substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring; R⁸ represents a tert-butyl group, a trifluoromethyl group or a 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form 3,4-dihydro-2H-pyran or cyclopentane substituted with one or more methyl groups; and R⁹ represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Preferable compounds of the invention include compounds according to formula(I), wherein R¹ represents a methyl group; R² represents a hydrogen atom, a fluoro atom or a methyl group; R³ represents a hydrogen atom or a methyl group; R⁴, R⁵ and R⁶ each represents a hydrogen atom; R⁹ represents a hydrogen atom; and

- (1) R⁷ represents a hydrogen atom, a fluoro atom, a chloro atom or a piperidinomethyl group and R⁸ represents a tert-butyl group;
- (2) R⁷ represents a hydrogen atom and R⁸ represents a 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl group;
- (3) R⁷ represents a chloro atom and R⁸ represents a trifluoromethyl group; or
- (4) R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form 1,1-dimethylcyclopentane.

Preferable compounds of the invention include compounds according to formula(I), wherein R¹ represents a methyl group; R² represents a fluoro atom; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represents a hydrogen atom; R⁷ represents a fluoro atom and R⁸ represents a tert-butyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form cyclohexane substituted with one or more methyl groups; and R⁹ represents a hydrogen atom.

A preferred compound of the present invention is selected from:

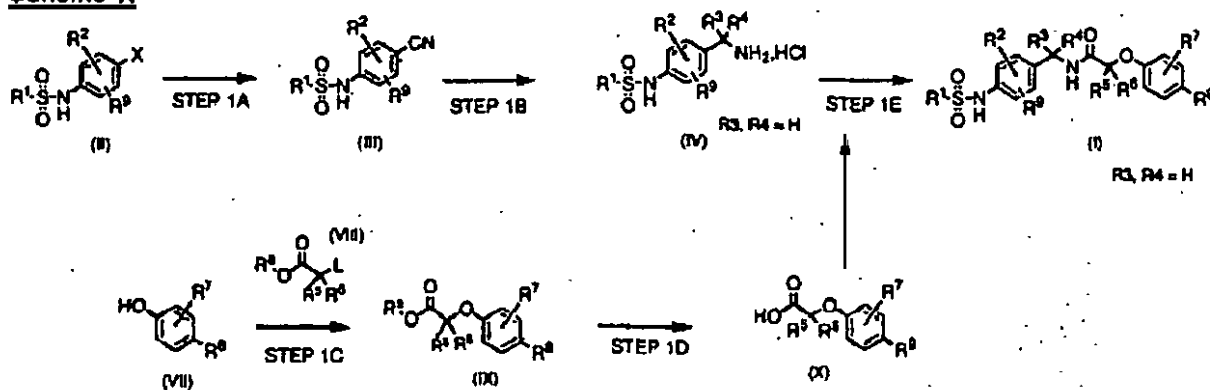
2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-[(1,1-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)oxy]-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
N-((1*R*)-1-[3-Methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxy]acetamide;
 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-[3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-hydroxyphenoxy)-*N*-((1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide;
 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide; and
 2-[(5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

General Synthesis

The compounds of the present invention may be prepared by a variety of processes well known for the preparation of compounds of this type, for example as shown in the following reaction scheme. The term "protecting group", as used hereinafter, means a hydroxy or amino protecting group which is selected from typical hydroxy or amino protecting groups described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999).

The following reaction scheme illustrates the preparation of compounds of formula (I).

Scheme 1:



2x21

In the above formula, R^a represents an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms or a benzyl group; X represents a halogen atom such as chlorine, or a sulfoxy group; and L represents a leaving group. Examples of suitable leaving groups L include a halogen atom such as chlorine, bromine or iodine.

Step 1A

In this step, the compound of formula (III) can also be prepared by cyanating of the compound of formula (II) under cyanation conditions with a transition metal catalyst and metal cyanide reagent in an inert solvent.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran (THF); 1,4-dioxane; *N,N*-dimethylformamide; acetonitrile; alcohols such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride; and acetic acid. Suitable reagents include, for example, alkali metal cyanide such as lithium cyanide, sodium cyanide and potassium cyanide; transition metal cyanide such as iron(II) cyanide, cobalt(II) cyanide, copper(I) cyanide, copper(II) cyanide, zinc(II) cyanide, sodium borohydride cyanide and trimethylsilyl cyanide.

This reaction can be carried out in the presence of a suitable catalyst. There is no particular restriction on the nature of the catalyst used, and any catalyst commonly used in reactions of this type can equally be used here. Examples of such catalysts include: tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, copper(0), copper(I) acetate, copper(I) bromide, copper(I) chloride, copper(I) iodide, copper(I) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, copper(II) acetate, copper(II) bromide, copper(II) chloride, copper(II) iodide, copper(II) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, palladium(II) acetate, palladium(II) chloride, bis(acetonitrile)dichloropalladium(0), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride. Preferable catalysts are tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, palladium(II) acetate, palladium(II) chloride, bis(acetonitrile)dichloropalladium(0), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride.

This reaction can be carried out in the presence of a suitable additive agent. Examples of such additive agents include: triphenylphosphine, tri-*tert*-butylphosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, tri-2-furylphosphine, tri-*o*-tolylphosphine, 2-(dichlorohexylphosphino)biphenyl or triphenylarsine.

The reaction can be carried out at a temperature of from 0 °C to 200 °C, more preferably from 20 °C to 120 °C. Reaction time is, in general, from 5 minutes to 48 hours, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Step 1B

In this step, the compounds of formula (IV) can be prepared by a hydrogenation reaction with a compound of formula (III) under, for example, known hydrogenolysis conditions in the presence of a metal catalyst under hydrogen atmosphere or in the presence of hydrogen sources such as formic acid or ammonium formate in an inert solvent. If desired, the reaction is carried out under acidic conditions, for example, in the presence of hydrochloric acid or acetic acid. A preferred metal catalyst is selected from,

for example, nickel catalysts such as Raney nickel; palladium-carbon; palladiumhydroxide-carbon; platinumoxide; platinum-carbon; ruthenium-carbon; rhodium-aluminumoxide; and tris(triphenylphosphine) rhodiumchloride. Examples of suitable inert aqueous or non-aqueous organic solvents include: alcohols, such as methanol, ethanol; ethers, such as tetrahydrofuran or dioxane; acetone; dimethylformamide; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, dichloroethane or chloroform; and acetic acid or mixtures thereof. The reaction can be carried out at a temperature in the range from of 20°C to 100 °C, preferably in the range of 20°C to 60°C. Reaction time is, in general, from 10 minutes to 48 hours, preferably 30 minutes to 24 hours. This reaction can be carried out under hydrogen atmosphere at a pressure ranging from 1 to 100 atm, preferably from 1 to 10 atm.

Step 1C

In this step, a compound of formula (IX) can be prepared by a substitution reaction of the compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) (commercially available) in the presence of a base in an inert solvent. Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, diethylether, toluene, ethylene glycol dimethylether or 1,4-dioxane. Preferred solvents are tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and 1,4-dioxane. Examples of suitable bases include: alkyl lithiums, such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium or *tert*-butyllithium; aryllithiums, such as phenyllithium or lithium naphthylide; metalamide such as sodium amide or lithium diisopropylamide; and alkali metal, such as potassium hydride, sodium hydride or alkali carbonate, such as potassium carbonate or sodium carbonate. Preferred bases are *n*-butyllithium, *tert*-butyllithium, potassium hydride and potassium carbonate. This reaction can be carried out at a temperature in the range from -50 °C to 200 °C, usually from 0 °C to 80 °C for 5 minutes to 72 hours, usually 30 minutes to 24 hours.

Step 1D

In this step, an acid compound of formula (X) can be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula (IX) in a solvent.

The hydrolysis can be carried out by conventional procedures. In a typical procedure, the hydrolysis is carried out under basic conditions, e.g., in the presence of sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide. Suitable solvents include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol, 2-methoxyethanol, and ethylene glycol; ethers such as tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), and 1,4-dioxane; amides such as *N,N*-dimethylformamide (DMF) and hexamethylphosphorotriamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide (DMSO). Preferable solvents are methanol, ethanol, propanol, tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO). This reaction can be carried out at a temperature in the range from -20 to 100°C, usually from 20°C to 65°C for 30 minutes to 24 hours, usually 60 minutes to 10 hours.

The hydrolysis can also be carried out under acidic conditions, e.g., in the presence of hydrogen halides, such as hydrogen chloride and hydrogen bromide; sulfonic acids, such as *p*-toluenesulfonic acid and benzenesulfonic acid; pyridium *p*-toluenesulfonate; and carboxylic acids, such as acetic acid and trifluoroacetic acid. Suitable solvents include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol, 2-methoxyethanol, and ethylene glycol; ethers such as tetrahydrofuran (THF), 1,2-

dimethoxyethane (DME), and 1,4-dioxane; amides such as *N,N*-dimethylformamide (DMF) and hexamethylphosphorotriamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide (DMSO). Preferable solvents are methanol, ethanol, propanol, tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO). This reaction can be carried out at a temperature in the range from -20 to 100°C, usually from 20°C to 65°C for 30 minutes to 24 hours, usually 60 minutes to 10 hours.

Step 1E

In this step, an amide compound of formula (I) can be prepared by coupling reaction of the acid compound of formula (X) with an amine compound of formula (IV) in the presence or absence of a coupling reagent in an inert solvent. This reaction can be carried out through activated carboxylic derivatives.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or on the reagents involved and that it can dissolve the reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include: acetone, nitromethane, DMF, sulfolane, DMSO, *N*-methyl pyrrolidone (NMP), 2-butanone and acetonitrile; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, dichloroethane and chloroform; and ethers, such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane.

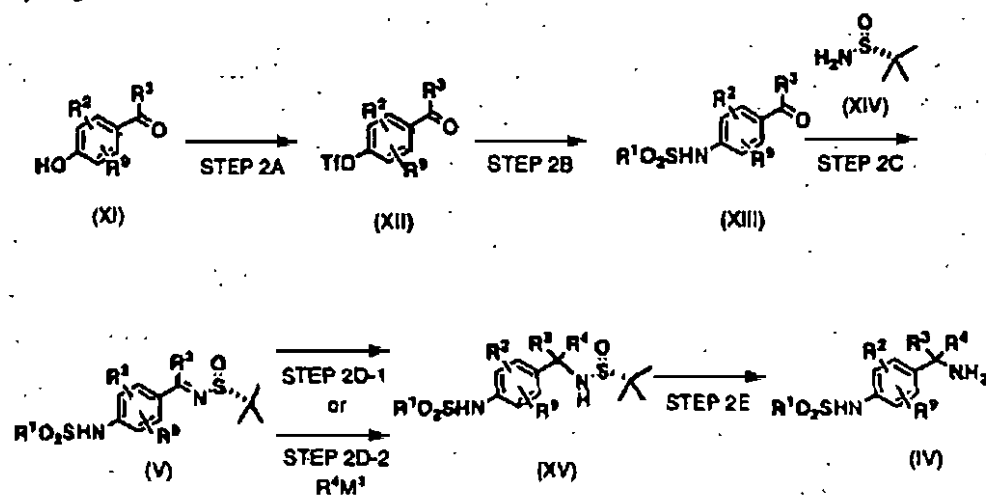
The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting material or reagent used. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from -20 °C to 100 °C, more preferably from about 0 °C to 60 °C. The time required for the reaction can also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of 5 minutes to 1 week, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Suitable coupling reagents are those typically used in peptide synthesis including, for example, diimides (e.g., dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC)), 2-ethoxy-*N*-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, 2-bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (BEP), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), diethyl azodicarboxylate-triphenylphosphine, diethylcyanophosphate, diethylphosphorylazide, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, *N,N'*-carbonyldiimidazole, benzotriazol-1-yl diethyl phosphate, ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate.

The reaction can be carried out in the presence of a base such as 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), *N,N*-diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine and triethylamine. The amide compound of formula (I) can be formed via an acylhalide, which can be obtained by the reaction with halogenating agents such as oxalylchloride, phosphorus oxychloride and thionyl chloride. The resulting acylhalide can be converted to the corresponding amide compound by treating with the amine compound of formula (IV) under the similar conditions as described in this step.

Scheme 2:

This illustrates preparation of compounds of formula (IV) when at least one of R^3 and R^4 is not a hydrogen atom.

**Step 2A**

In this step, the compound of formula (XII) can be prepared by triflic reaction of the compound of formula (XI) using triflic anhydride under basic conditions in an inert solvent. "Tf" represents trifluoromethylsulfonyl group.

A preferred base is, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, halide or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, potassium fluoride, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine, pyridine or dimethylaminopyridine.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile; alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride; and acetic acid.

Reaction temperature is generally in the range of -78 to 200 $^{\circ}\text{C}$, preferably in the range of from 0 $^{\circ}\text{C}$ to room temperature. Reaction time is, in general, from 1 minute to a day, preferably from 1 hour to 20 hours.

Step 2B

In this step, the compound of formula (XIII) can be prepared by a coupling reaction of the compound of formula (XII) with alkyl sulfonamide under basic conditions with catalyst and Xantphos in an inert solvent as described in Buchwald, S.L., *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124, 6043-6048.

Examples of suitable catalysts include tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) and palladium reagents, such as palladium acetate and palladium dibenzylacetone.

A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, halide or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate,

cesium carbonate, potassium fluoride, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine, pyridine or dimethylaminopyridine.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile; alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride and acetic acid.

Reaction temperature is generally in the range of 0 to 200 °C, preferably in the range of from 100 °C to 140 °C. Reaction time is, in general, from 1 minute to a day, preferably from 5 minutes to 1 hour.

Step 2C

In this step, the compound of formula (V) can be prepared by dehydration of the compound of a formula (XIII) and sulfamide of formula (XIV) with catalyst in an inert solvent.

The dehydration reaction is conducted in the presence of a dehydrating agent. Examples of a suitable dehydrating agents include: hydrogen halides, such as hydrogen chloride and hydrogen bromide; sulfonic acids, such as *p*-toluenesulfonic acid and benzenesulfonic acid; sulfonylchloride, such as methanesulfonylchloride and *p*-toluenesulfonylchloride; methoxycarbonylsulfamoyltriethylammonium hydroxide; *p*-toluenesulfonylisocyanate and titanium(IV) ethoxide.

Reaction temperature is generally in the range of 0 to 200 °C, preferably in the range of from 50 °C to 100 °C. Reaction time is, in general, from 1 minute to 48 hours, preferably from 12 hours to 24 hours.

Step 2D-1

In this step, the compound of formula (XV) can be prepared by reduction of the compound of a formula (V) with reducing in an inert solvent.

The reduction may be carried out in the presence of a suitable reducing agent in an inert solvent or without solvent. A preferred reducing agent is, for example, NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, Fe, Sn or Zn.

Reaction temperature is generally in the range of -78 °C to room temperature, preferably in the range of from -70 °C to 0 °C. Reaction time is, in general, from 1 minute to a day, preferably from 3 hours to 6 hours.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile; alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride and acetic acid.

Step 2D-2

In this step, the organometallic compound of formula R⁴M¹ can be prepared by reaction of a halide compound of R⁴ as defined above. M¹ represents metal such as lithium, or MgY, wherein Y represents a hydrogen atom or a halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine or iodine. This reaction may be carried out in the presence of an organometallic reagent or a metal. Examples of suitable organometallic reagents include: alkylolithiums such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium and *tert*-butyllithium and aryllithiums such as phenyllithium and lithium naphthylide. Examples of suitable metals include magnesium. Preferred reaction inert solvents include, for example, hydrocarbons, such as hexane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane (DME), tetrahydrofuran (THF) and dioxane; or

26
28

mixtures thereof. Reaction temperature is generally in the range of -100 to 50 °C, preferably in the range of from -100 °C to room temperature. Reaction time is, in general, from 1 minute to a day, preferably from 1 hour to 10 hours.

Step 2E

In this step, the compound of formula (IV) can be prepared by deprotection and salt formation of the compound of formula (XV) under acidic condition in an inert solvent using the method of D. Cogan et. al. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121, 268-269.

Reaction temperature is generally in the range of 0 to 200 °C, preferably room temperature. Reaction time is, in general, from 1 minute to 24 hours, preferably from 5 minutes to 1 hour.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile; alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride; and acetic acid.

The starting materials in the aforementioned general syntheses are commercially available or may be obtained by conventional methods known to those skilled in the art.

The compounds of formula (I), and the intermediates in the above-mentioned preparation methods can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic purification.

The various general methods described above may be useful for the introduction of the desired groups at any stage in the stepwise formation of the required compound, and it will be appreciated that these general methods can be combined in different ways in such multi-stage processes. The sequence of the reactions in multi-stage processes should of course be chosen so that the reaction conditions used do not affect groups in the molecule which are desired in the final product.

Method for assessing biological activities:

Human VR1 antagonist assay

VR1 antagonistic activity can be determined by the Ca^{2+} imaging assay using human VR1 highly expressing cells. The cells that highly express human VR1 receptors are obtainable from several different conventional methods. The one standard method is cloning from human Dorsal Root Ganglion (DRG) or kidney according to the methods such as described in the journal article; Nature, 389, pp816-824, 1997. Alternatively VR1 receptors highly expressing human keratinocytes are also known and published in the journal article (Biochemical and Biophysical Research Communications, 291, pp124-129, 2002). In this article, human keratinocytes demonstrated VR1 mediated intracellular Ca^{2+} increase by addition of capsaicin. Furthermore, the method to upregulate human VR1 gene, which is usually a silent gene or doesn't produce detectable levels of VR1 receptors, is also available to obtain propriety cells. Such genetic modification method was described in detail in Nat. Biotechnol., 19, pp440-445, 2001.

The cells that express human VR1 receptors were maintained in a culture flask at 37 °C in an environment containing 5% CO_2 until use in the assay. The intracellular Ca^{2+} imaging assay to determine VR1 antagonistic activities were done by the following procedure.

The culture medium was removed from the flask and fura-2/AM fluorescent calcium indicator was

added to the flask at a concentration of 5 μ M in the medium. The flask was placed in a CO₂ incubator and incubated for 1 hour. Then the cells expressing the human VR1 receptors were detached from the flask followed by washing with phosphate buffer saline, PBS(-) and re-suspended in assay buffer. An 80 μ l of aliquot of cell suspension (3.75×10^5 cells/ml) was added to the assay plate and the cells were spun down by centrifuge (950 rpm, 20 °C, 3 minutes).

Capsaicin stimulation assay

The capsaicin-induced changes in the intracellular calcium concentration were monitored using FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japan), a fluorometric imaging system. The cell suspension in Krebs-Ringer HEPES (KRH) buffer (115 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1.8 mM CaCl₂, 11 mM D-glucose, 25 mM HEPES, 0.96 mM Na₂HPO₄, pH 7.3) was pre-incubated with varying concentrations of the test compounds or KRH buffer (buffer control) for 15 minutes at room temperature under dark conditions. Then, capsaicin solution, which gives 300 nM in assay mixture, was automatically added to the assay plate by the FDSS 6000.

Acid stimulation assay

The acid-induced changes in the intracellular calcium concentration were monitored using FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japan), a fluorometric imaging system. The cell suspension in resting buffer (HBSS supplemented with 10mM HEPES, pH 7.4) was pre-incubated with varying concentrations of the test compounds or resting buffer (buffer control) for 15 minutes at room temperature under the dark conditions. The cells were automatically added to the stimulating solution (HBSS supplemented with MES; final assay buffer pH5.8) by the FDSS 6000. The IC₅₀ values of VR1 antagonists were determined from half of the increase demonstrated by buffer control samples after acidic stimulation.

Determination of antagonist activity

The monitoring of the changes in the fluorescence signals (λ_{ex} = 340 nm - 380 nm, λ_{em} = 510 - 520 nm) was initiated at 1 minute prior to the addition of capsaicin solution or acidic buffer and continued for 5 minutes. The IC₅₀ values of VR1 antagonists were determined from the half of the increase demonstrated by buffer control samples after agonist stimulation.

Chronic Constriction Injury Model (CCI Model)

Male Sprague-Dawley rats (270-300 g; B.W., Charles River, Tsukuba, Japan) were used. The chronic constriction injury (CCI) operation was performed according to the method described by Bennett and Xie (Bennett, G.J. and Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988). Briefly, animals were anesthetized with sodium pentobarbital (64.8 mg/kg, i.p.) and the left common sciatic nerve was exposed at the level of the middle of the thigh by blunt dissection through biceps femoris. Proximal to the sciatic's trifurcation was freed of adhering tissue and 4 ligatures (4-0 silk) were tied loosely around it with about 1 mm space. Sham operation was performed as same as CCI surgery except for sciatic nerve ligation. Two weeks after surgery, mechanical allodynia was evaluated by application of von Frey hairs (VFHs) to the plantar surface of the hind paw. The lowest amount of force of VFH required to elicit a response was recorded as paw

withdrawal threshold (PWT). VFH test was performed at 0.5, 1 and 2 hr post-dosing. Experimental data were analyzed using Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test for multiple comparisons or Mann-Whitney U-test for paired comparison.

Caco-2 permeability

Caco-2 permeability was measured according to the method described in Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Caco-2 cells were grown on filter supports (Falcon HTS multiwell insert system) for 14 days. Culture medium was removed from both the apical and basolateral compartments and the monolayers were preincubated with pre-warmed 0.3 ml apical buffer and 1.0 ml basolateral buffer for 0.75 hour at 37°C in a shaker water bath at 50 cycles/min. The apical buffer consisted of Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM MES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 6.5). The basolateral buffer consisted of Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM HEPES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 7.4). At the end of the preincubation, the media was removed and test compound solution (10 µM) in buffer was added to the apical compartment. The inserts were moved to wells containing fresh basolateral buffer and incubated for 1 hr. Drug concentration in the buffer was measured by LC/MS analysis.

Flux rate (F, mass/time) was calculated from the slope of cumulative appearance of substrate on the receiver side and apparent permeability coefficient (P_{app}) was calculated from the following equation.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

where SA is surface area for transport (0.3 cm²), VD is the donor volume (0.3ml), MD is the total amount of drug on the donor side at t = 0. All data represent the mean of 2 inserts. Monolayer integrity was determined by Lucifer Yellow transport.

Human dofetilide binding

Cell paste of HEK-293 cells expressing the HERG product can be suspended in 10-fold volume of 50 mM Tris buffer adjusted at pH 7.5 at 25 °C with 2 M HCl containing 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl. The cells were homogenized using a Polytron homogenizer (at the maximum power for 20 seconds) and centrifuged at 48,000g for 20 minutes at 4°C. The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged once more in the same manner. The resultant supernatant was discarded and the final pellet was resuspended (10-fold volume of 50 mM Tris buffer) and homogenized at the maximum power for 20 seconds. The membrane homogenate was aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot was used for protein concentration determination using a Protein Assay Rapid Kit and ARVO SX plate reader (Wallac). All the manipulation, stock solution and equipment were kept on ice at all time. For saturation assays, experiments were conducted in a total volume of 200 µl. Saturation was determined by incubating 20 µl of [³H]-dofetilide and 160 µl of membrane homogenates (20-30 µg protein per well) for 60 min at room temperature in the absence or presence of 10 µM dofetilide at final concentrations (20 µl) for total or nonspecific binding, respectively. All incubations were terminated by rapid vacuum filtration over polyetherimide (PEI) soaked glass fiber filter papers using Skatron cell harvester followed by two washes with 50 mM Tris buffer (pH 7.5 at 25 °C). Receptor-bound radioactivity was quantified by liquid

scintillation counting using Packard LS counter.

For the competition assay, compounds were diluted in 96 well polypropylene plates as 4-point dilutions in semi-log format. All dilutions were performed in DMSO first and then transferred into 50 mM Tris buffer (pH 7.5 at 25 °C) containing 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl so that the final DMSO concentration became equal to 1%. Compounds were dispensed in triplicate in assay plates (4 µl). Total binding and nonspecific binding wells were set up in 6 wells as vehicle and 10 µM doletilide at final concentration, respectively. The radioligand was prepared at 5.6x final concentration and this solution was added to each well (36 µl). The assay was initiated by addition of YSi poly-L-lysine Scintillation Proximity Assay (SPA) beads (50 µl, 1 mg/well) and membranes (110 µl, 20 µg/well). Incubation was continued for 60 min at room temperature. Plates were incubated for a further 3 hours at room temperature for beads to settle. Receptor-bound radioactivity was quantified by counting Wallac MicroBeta plate counter.

HERG assay

HEK 293 cells which stably express the HERG potassium channel were used for electrophysiological study. The methodology for stable transfection of this channel in HEK cells can be found elsewhere (Z.Zhou et al., 1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241). Before the day of experimentation, the cells were harvested from culture flasks and plated onto glass coverslips in a standard Minimum Essential Medium (MEM) medium with 10% Fetal Calf Serum (FCS). The plated cells were stored in an incubator at 37°C maintained in an atmosphere of 95%O₂/5%CO₂. Cells were studied between 15-28hrs after harvest.

HERG currents were studied using standard patch clamp techniques in the whole-cell mode. During the experiment the cells were superfused with a standard external solution of the following composition (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucose, 10; HEPES, 5; pH 7.4 with NaOH. Whole-cell recordings was made using a patch clamp amplifier and patch pipettes which have a resistance of 1-3MΩ when filled with the standard internal solution of the following composition (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7.2 with KOH. Only those cells with access resistances below 15MΩ and seal resistances >1GΩ was accepted for further experimentation. Series resistance compensation was applied up to a maximum of 80%. No leak subtraction was done. However, acceptable access resistance depended on the size of the recorded currents and the level of series resistance compensation that can safely be used. Following the achievement of whole cell configuration and sufficient time for cell dialysis with pipette solution (>5min), a standard voltage protocol was applied to the cell to evoke membrane currents. The voltage protocol is as follows. The membrane was depolarized from a holding potential of -80mV to +40mV for 1000ms. This was followed by a descending voltage ramp (rate 0.5mV msec⁻¹) back to the holding potential. The voltage protocol was applied to a cell continuously throughout the experiment every 4 seconds (0.25Hz). The amplitude of the peak current elicited around -40mV during the ramp was measured. Once stable evoked current responses were obtained in the external solution, vehicle (0.5% DMSO in the standard external solution) was applied for 10-20 min by a peristaltic pump. Provided there were minimal changes in the amplitude of the evoked current response in the vehicle control condition, the test compound of either 0.3, 1, 3, 10µM was applied for a 10 min period. The 10 min period included the time which supplying solution

was passing through the tube from solution reservoir to the recording chamber via the pump. Exposing time of cells to the compound solution was more than 5min after the drug concentration in the chamber well reached the attempting concentration. There was a subsequent wash period of a 10-20min to assess reversibility. Finally, the cells were exposed to high dose of dofetilide (5 μ M), a specific IKr blocker, to evaluate the insensitive endogenous current.

All experiments were performed at room temperature (23 $\pm$ 1°C). Evoked membrane currents were recorded on-line on a computer, filtered at 500-1KHz (Bessel -3dB) and sampled at 1-2KHz using the patch clamp amplifier and a specific data analyzing software. Peak current amplitude, which occurred at around -40mV, was measured off line on the computer.

The arithmetic mean of the ten values of amplitude was calculated under vehicle control conditions and in the presence of drug. Percent decrease of I_N in each experiment was obtained by the normalized current value using the following formula: $I_N = (1 - I_0/I_c) \times 100$, where I_0 is the mean current value in the presence of drug and I_c is the mean current value under control conditions. Separate experiments were performed for each drug concentration or time-matched control, and arithmetic mean in each experiment is defined as the result of the study.

Drug-drug interaction assay

This method essentially involves determining the percent inhibition of product formation from fluorescence probe at 3 μ M of the each compound.

More specifically, the assay is carried out as follows. The compounds were pre-incubated with recombinant CYPs, 100 mM potassium phosphate buffer and fluorescence probe as substrate for 5min. Reaction was started by adding a warmed NADPH generating system, which consist of 0.5 mM NADP (except; for 2D6 0.03 mM), 10 mM MgCl₂, 6.2 mM DL-Isocitric acid and 0.5 U/ml Isocitric Dehydrogenase (ICD). The assay plate was incubated at 37°C (except; for 1A2 and 3A4 at 30°C) and taking fluoresce reading every minutes over 20 to 30min.

Data calculations were preceded as follows;

1. The slope (Time vs. Fluorescence units) was calculated at the linear region
2. The percentage of inhibition in compounds was calculated by the equation

$$\{(v_0 - v_i) / v_0\} \times 100 = \% \text{ inhibition}$$

Wherein

v_0 = rate of control reaction (no inhibitor)

v_i = rate of reaction in the presence of compounds.

Table 1. Condition for drug-drug interaction assay.

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Substrate	Vivid blue (Aurora)	MFC (Gentest)	Vivid blue (Aurora)	AMMC (Gentest)	Vivid red (Aurora)
Substrate (μ M)	10	30	10	1	2
Enzyme (pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

31
31

Half-life in human liver microsomes (HLM)

Test compounds (1 μ M) were incubated with 3.3 mM $MgCl_2$ and 0.78 mg/mL HLM (HL101) in 100 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C on the 96-deep well plate. The reaction mixture was split into two groups, a non-P450 and a P450 group. NADPH was only added to the reaction mixture of the P450 group. An aliquot of samples of P450 group was collected at 0, 10, 30, and 60 min time point, where 0 min time point indicated the time when NADPH was added into the reaction mixture of P450 group. An aliquot of samples of non-P450 group was collected at -10 and 65 min time point. Collected aliquots were extracted with acetonitrile solution containing an internal standard. The precipitated protein was spun down in centrifuge (2000 rpm, 15 min). The compound concentration in supernatant was measured by LC/MS/MS system.

The half-life value was obtained by plotting the natural logarithm of the peak area ratio of compounds/ internal standard versus time. The slope of the line of best fit through the points yields the rate of metabolism (k). This was converted to a half-life value using following equations:

$$\text{Half-life} = \ln 2 / k$$

Drug Substance

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamioate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminum, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionized, partially ionized, or non-ionized. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by

Haleblan (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts and complexes thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

As stated, the invention includes all polymorphs of the compounds of formula (I) as hereinbefore defined.

Also within the scope of the invention are so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed: E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanyloxymethyl; and
- (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Finally, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ("tautomerism") can occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt

or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Tomography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, or spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally,

they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

VR1 antagonists may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of pain. For example, VR1 antagonists, particularly a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from:

- (I) an opioid analgesic, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmefene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine or pentazocine;
- (II) a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), e.g. aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbuten, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine, sulindac, tolmetin or zomepirac;
- (III) a barbiturate sedative, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal or thiopental;
- (IV) a benzodiazepine having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam or triazolam;
- (V) an H₁ antagonist having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine or chlorcyclizine;
- (VI) a sedative such as glutethimide, meprobamate, methaqualone or dichloralphenazone;
- (VII) a skeletal muscle relaxant, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol or orphenadrine;
- (VIII) an NMDA receptor antagonist, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) or its metabolite dextrophan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinine, cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid, budipine, EN-3231 (MorphiDax®, a combination formulation of morphine and dextromethorphan), topiramate, neramexane or perzinfotel including an NR2B antagonist, e.g. ifenprodil, traxoprodil or (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-hydroxyethyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone];
- (IX) an alpha-adrenergic, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine, guanfacine, dexmetatomidine, modafinil, or 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- (X) a tricyclic antidepressant, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline or nortriptyline;
- (XI) an anticonvulsant, e.g. carbamazepine, lamotrigine, topiramate or valproate;
- (XII) a tachykinin (NK) antagonist, particularly an NK-3, NK-2 or NK-1 antagonist, e.g. (αR,9R)-7-[3,5-

- bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridine-6,13-dione (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]-methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), aprepitant, lanapitant, dapitant or 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-methylamino]-2-phenylpiperidine (2S,3S);
- (XII) a muscarinic antagonist, e.g. oxybutynin, tolterodine, propiverine, trospium chloride, darifenacin, solifenacin, temiverine and lpratropium;
- (XIV) a COX-2 selective inhibitor, e.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, or lumiracoxib;
- (XV) a coal-tar analgesic, in particular paracetamol;
- (XVI) a neuroleptic such as droperidol, chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, fluphenazine, clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, serindole, aripiprazole, sonopiprazole, blonanserin, iloperidone, perospirone, raclopride, zotepine, bifeprunox, asenapine, lurasidone, amisulpride, balaperidone, palindore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, medlinertant, Miraxion® or sarizotan;
- (XVII) a vanilloid receptor agonist (e.g. resiniferatoxin) or antagonist (e.g. capsazepine);
- (XVIII) a beta-adrenergic such as propranolol;
- (XIX) a local anaesthetic such as mexiletine;
- (XX) a corticosteroid such as dexamethasone;
- (XXI) a 5-HT receptor agonist or antagonist, particularly a 5-HT_{1B/1D} agonist such as eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan or rizatriptan;
- (XXII) a 5-HT_{2A} receptor antagonist such as R(+)-alpha-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidinemethanol (MDL-100907);
- (XXIII) a cholinergic (nicotinic) analgesic, such as ispronidiline (TC-1734), (E)-N-methyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amine (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594) or nicotine;
- (XXIV) Tramadol®;
- (XXV) a PDEV inhibitor, such as 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl-sulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-N-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351 or tadalafil), 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil), 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide, 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide;
- (XXVI) an alpha-2-delta ligand such as gabapentin, pregabalin, 3-methylgabapentin, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid,

- (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid;
- (XXVII) a cannabinoid;
- (XXVIII) metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonist;
- (XXIX) a serotonin reuptake inhibitor such as sertraline, sertraline metabolite desmethylsertraline, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine, paroxetine, citalopram, citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, lifoxetine, dapoxetine, nefazodone, cericlamine and trazodone;
- (XXX) a noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor, such as maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin, bupropion, bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine and viloxazine (Vivalan®), especially a selective noradrenaline reuptake inhibitor such as reboxetine, in particular (S,S)-reboxetine;
- (XXXI) a dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, such as venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran and imipramine;
- (XXXII) an inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine, (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio-5-chloro-3-pyridinecarbonitrile, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio-4-chlorobenzonitrile, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio-5-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbonitrile, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio-5-chlorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-chlorobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophene-2-carboxamidine, or guanidinoethyldisulfide;
- (XXXIII) an acetylcholinesterase inhibitor such as donepezil;
- (XXXIV) a leukotriene B4 antagonist; such as 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-cyclopentanecarboxylic acid (CP-105696), 5-[2-(2-Carboxyethyl)-3-[6-(4-methoxyphenyl)-5E-hexenyloxyphenoxy]-valeric acid (ONO-4057) or DPC-11870,
- (XXXV) a 5-lipoxygenase inhibitor, such as zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-methyl]-1-methyl-2-quinolone (ZD-2138), or 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,4-benzoquinone (CV-6504);
- (XXXVI) a sodium channel blocker, such as lidocaine;
- (XXXVII) a 5-HT3 antagonist, such as ondansetron;
- and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Thus, the invention further provides a combination comprising a compound of the invention or a

pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, and a compound or class of compounds selected from the group (I)-(XXVII) above. There is also provided a pharmaceutical composition comprising such a combination, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, particularly for the treatment of a disease for which a VR1 antagonist is implicated.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

ORAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the

38
268

tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1960 (ISBN 0-8247-6918-X).

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

PARENTERAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably, to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as powdered a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents. Formulations for use with needle-free injection administration comprise a compound of the invention in powdered form in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified

controlled release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

TOPICAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose to include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled release using, for example, poly(DL-lactic-co-glycolic acid (PLGA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 µg to 10mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 1 µg to 10 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

RECTAL/INTRA-VAGINAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

OTHER TECHNOLOGIES

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

KIT-OF-PARTS

In as much as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with

the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

DOSAGE

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.1 mg to 3000 mg, preferably from 1mg to 500mg, depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 0.1 mg to 3000 mg, preferably from 1mg to 500mg, while an intravenous dose may only require from 0.1 mg to 1000 mg, preferably from 0.1 mg to 300mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds prepared in the following examples showed the excellent hVR1 antagonist activity determined by the method described as capsaicin stimulation assay in the section of "Method of assessing biological activities" of the present specification. Also the compounds prepared in the following examples showed the superior Half-life in human liver microsomes (HLM), can be detected as $T_{1/2}$ value, according to the method described in the Section of "Half-life in human liver microsomes (HLM)".

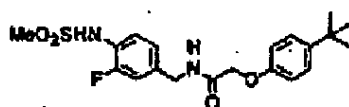
EXAMPLES

The invention is illustrated in the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise: all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18 to 25 °C; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath temperature of up to 60 °C; reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) and reaction time is given for illustration only; melting points (mp) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points); the structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: TLC (Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectra (NMR), infrared red absorption spectra (IR) or microanalysis. Yields are given for illustrative purposes only. Flash column chromatography was carried out using

Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) or Fuji Silysia Chemical L.T.D. amino bounded silica gel (30-50 μm , DU3050) or Biotage amino bounded silica (35-75 μm , KP-NH) or Biotage silica (32-63 μm , KP-Sil). In some cases, product was purified using high pressure liquid chromatography (Apparatus: UV-trigger preparative HPLC system (Waters), Column: XTerra MS C18, 5 μm , 19 x 50 mm or 30 x 50 mm, Detector: UV 254 nm, Conditions: CH_3CN / 0.05% HCOOH aq. or CH_3CN / 0.01% NH_3 aq. 20 mL/min (19 x 50 mm) or 40 mL/min (30 x 50 mm) at ambient temp. Microwave reaction was carried out using Emrys Optimizer (Personal Chemistry). Low-resolution mass spectral data (EI) were obtained on a Integrity (Waters) mass spectrometer. Low-resolution mass spectral data (ESI) were obtained on a ZMD (Micromass) mass spectrometer. NMR data was determined at 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) or 300 MHz (JEOL JNM-LA300 spectrometer) using deuterated chloroform (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard in parts per million (ppm); conventional abbreviations used are: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br. = broad, etc. IR spectra were measured by a Shimadzu infrared spectrometer (IR-470). Chemical symbols have their usual meanings; bp (boiling point), mp (melting point), L (liter(s)), mL (milliliter(s)), g (gram(s)), mg (milligram(s)), mol (moles), mmol (millimoles), eq. (equivalent(s)), quant. (quantitative yield).

In the structure in the present specification, "Me" represents a methyl group; "Ms" represents a methylsulphonyl group; "Boc" represents a *tert*-butoxycarbonyl group; and "Tr" represents a trifluoromethylsulfonyl group.

EXAMPLE 1: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

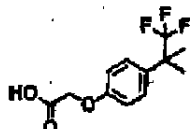


To a *N,N*-dimethylformamide (DMF) (10 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (50 mg, 0.2 mmol) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (40.4 mg, 0.2 mmol), *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3116-3126), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (112 mg, 0.6 mmol), 1-hydroxybenzotriazole(HOBT) monohydrate (catalytic amount 5 mg) and triethylamine (0.3 ml) were added and the mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 9/1 to furnish 0.59 g (75% yield) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30 (9H, s), 1.62 (2H, s), 3.02 (3H, s), 4.51-4.58 (m, 2H), 6.58 (1H, brs), 6.82-6.88 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.21-7.36 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

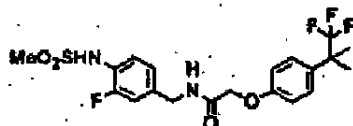
EXAMPLE 2: N-[3-Fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-

43
A3dimethylethylphenoxyacetamide2(a): 4-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxyacetic acid

To a mixture of 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenol (408 mg, 2.0 mmol, WO 9708144A1) and potassium carbonate (552 mg, 4.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (DMF) (30 ml) was added ethyl bromoacetate (334 mg, 2.0 mmol) and the mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature. The reaction was partitioned with water and a 1:10 by volume mixture of ethyl acetate/hexane, and the organic layer was separated and dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was passed through a silica gel chromatography column and eluted with a 1:1 by volume mixture of ethyl acetate/hexane to furnish ethyl 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxyacetate. Then, ethyl 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxyacetate was treated with 2M aqueous sodium hydroxide (3.0 ml) and methanol (3.0 ml) for 2 hours at room temperature and was quenched with 2M aqueous hydrogen chloride to acidify the mixture adjusting to pH 1. Crude product was extracted with ethyl acetate, and then the organic layer was dried over magnesium sulfate. After filtration, solvent was evaporated under reduced pressure to give 345 mg (66% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (9H, s), 4.58 (2H, s), 4.85 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.69 (1H, NH), 7.90-8.10 (2H, m). MS (ESI) *m/z*: 326 [M + H]⁺.

2(b): *N*-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxy)acetamide

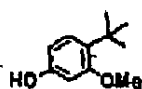


To a tetrahydrofuran (THF) (3.0 ml) solution of 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxyacetic acid (157 mg, 0.6 mmol) was added 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (97 mg, 0.6 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 hours, followed by additional stirring for 10 hours with triethylamine (0.33 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (122 mg, 0.48 mmol). The reaction was partitioned with water and methylene dichloride and the organic layer was separated, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of methylene dichloride and methanol (5/1 to 5/2) to furnish 62.9 mg (28% yield) of the title compound as colorless oil.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 (6H, s), 3.01 (3H, s), 4.52 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 4.57 (2H, s), 6.91 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.45 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.52 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.69 (2H, brs). MS (ESI) *m/z*: 453 [M + H]⁺.

44
AA

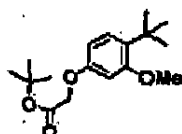
EXAMPLE 3: 2-(4-*tert*-Butyl-3-methoxyphenoxy)-N-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide
3(a): 4-*tert*-butyl-3-methoxyphenol



To a suspension of zirconium tetrachloride (2.3 g, 10 mmol) in methylene dichloride (30 ml) was added methyl *tert*-butyl ether (0.88 g, 10 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 30 minutes, 3-methoxyphenol (1.24 g, 10 mmol) in methylene dichloride was added and the mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, followed by the addition of methylene dichloride. Then, the organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered off, evaporated under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column eluted with a volume mixture of hexane and ethylacetate (20/1 to 4/1) to furnish 360 mg (20% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (9H, s), 3.80 (3H, s), 4.79 (1H, s), 6.33 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.5 Hz), 6.43 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

3(b): *tert*-Butyl (4-*tert*-butyl-3-methoxyphenoxy)acetate

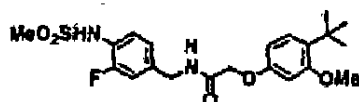


To a suspension of 60% sodium hydride (96 mg, 2.4 mmol) in tetrahydrofuran (THF) (10 ml) was added 4-*tert*-butyl-3-methoxyphenol (360 mg, 2 mmol) at 0 °C, followed by additional stirring for 30 minutes. Then, *tert*-butyl bromoacetate (468 mg, 2.4 mmol) was added and the mixture was refluxed at 80 °C for 1 hour. The reaction was then quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride and the crude product was extracted with ethylacetate. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate. Then, filtration, evaporation to remove the solvent under reduced pressure gave the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethylacetate (20/1 to 4/1) to furnish 466 mg (79% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.33 (9H, s), 1.50 (9H, s), 3.80 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.32 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.8 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 295 [M + H]⁺.

3(c): 2-(4-*tert*-Butyl-3-methoxyphenoxy)-N-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide



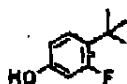
A mixture of *tert* butyl (4-*tert*-butyl-3-methoxyphenoxy)acetate (466 mg, 1.6 mmol), trifluoroacetic acid (2.0 ml), tetrahydrofuran (THF) (3.0 ml) and methylene dichloride (2.0 ml) was stirred for 1 hour at

ambient temperature. After being concentrated under reduced pressure, the residue was used for further reaction without purification (460 mg). Then (4-*tert*-butyl-3-methoxyphenoxy)acetic acid (460 mg, crude), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (97 mg, 0.6 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (160 mg, 0.63 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b) to give 8.1 mg (1.1% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.34 (9H, s), 3.02 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.52 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 4.56 (2H, s), 6.42-6.54 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.97 (1H, brt), 7.03-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 8.0 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 439 [M + H]⁺.

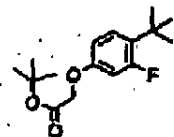
EXAMPLE 4: 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)aminobenzyl)acetamide
4(a): 4-*tert*-Butyl-3-fluorophenol



To a suspension of zirconium tetrachloride (1.2 g, 5 mmol) in methylene dichloride (15 ml), methyl *tert*-butyl ether (0.44 g, 5 mmol), 3-fluorophenol (0.56 g, 5 mmol) were treated in the same procedure described in Example 3(a) to furnish 458 mg (55% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.34 (9H, s), 4.97 (1H, brs), 6.56-6.50 (2H, m), 7.13 (1H, t, *J* = 8.7 Hz).

4(b): *tert*-Butyl (4-*tert*-butyl-3-fluorophenoxy)acetate

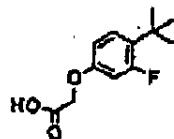


Sixty % sodium hydride (128 mg, 3.2 mmol), 4-*tert*-butyl-3-fluorophenol (450 mg, 2.7 mmol), *tert*-butyl bromoacetate (632 mg, 3.2 mmol) were treated in the same procedure described in Example 3(b) to furnish 634 mg (82% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.47 (2H, s), 6.50-6.65 (2H, m), 7.18 (1H, t, *J* = 9.1 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 281 [M - H]⁺.

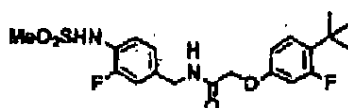
4(c): (4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)acetic acid



A mixture of *tert*-butyl (4-*tert*-butyl-3-fluorophenoxy)acetate (630 mg, 2.2 mmol), trifluoroacetic acid (3.0 ml), tetrahydrofuran (3.0 ml) and methylene dichloride (3.0 ml) was treated in the same procedure described in Example 3(c) to furnish 443 mg of the title compound which was used for further reaction

without purification.

4(d): 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

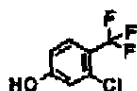


Crude (4-*tert*-butyl-3-fluorophenoxy)acetic acid (124 mg, crude), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (90 mg, 0.55 mmol), triethylamine (0.35 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (127 mg, 0.5 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 18 mg (7.8% yield) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (9H, s), 3.02 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.53 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.56-6.67 (2H, m), 6.92 (1H, brs), 7.03-7.12 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.2 Hz).

MS (ESI) m/z : 427 [M - H]⁺.

EXAMPLE 5: 2-(3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

5(a): 3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenol

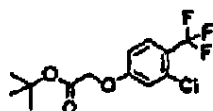


To a sulfuric acid (14 ml) – H₂O (14 ml) solution of 3-chloro-4-(trifluoromethyl)aniline (1.96 g, 10 mmol) was added a H₂O (10 mL) solution of sodium nitrite (828 mg, 12 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was poured into 10 M sulfuric acid (50 mL). The stirred mixture was refluxed at 110 °C for 2 hours. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After the filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a ethyl acetate / hexane = 1/3 to furnish 945 mg (48% yield) of the title compound as a brown oil.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 5.99 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 195 [M - H]⁺.

5 (b): *tert*-Butyl (3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate

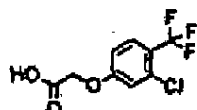


3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenol (940 mg, 4.8 mmol), potassium carbonate (2.0 g, 14.0 mmol) and *tert*-butyl bromoacetate (1.0 mL, 6.4 mmol) were stirred under reflux condition for 14 hours. The precipitate was filtered off and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced

pressure to give the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 4/1) to furnish 1.2 g (80% yield) of the title compound as a brown oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1.50 (9H, s), 4.56 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

5 (c): [3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]acetic acid

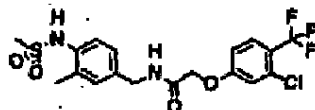


tert-Butyl [3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]acetate (1.2 g, 3.8 mmol) was added trifluoroacetic acid (TFA) (3 ml). The mixture was stirred for 5 hours at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure to give the residue, which was applied to a recrystallization from hexane-methylene dichloride to furnish 251 mg (80% yield) of the title compound as a brown solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 4.75 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 253 [$M - \text{H}$].

5 (d): 2-[3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

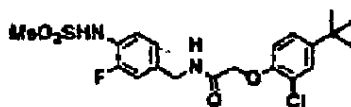


[3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]acetic acid (127 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (97 mg, 0.6 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-methylphenyl)methanesulfonamide hydrochloride (151 mg, 0.6 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1 to 1/1) to furnish 150 mg (67% yield) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 2.31 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.59 (2H, s), 6.25 (1H, brs), 6.77 (1H, brs), 6.89 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (2H, brs), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, $J = 8.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 451 [$M + \text{H}$].

EXAMPLE 6: 2-(4-*tert*-Butyl-2-chlorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide



A mixture of (4-*tert*-butyl-2-chlorophenoxy)acetic acid (121 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (90 mg, 0.55 mmol), triethylamine (0.30 ml), tetrahydrofuran (3.0 ml)

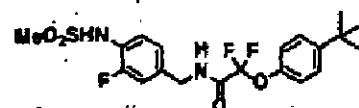
48
48

and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (127 mg, 0.5 mmol) was treated in the same procedure described in Example 2(b) to give 16 mg (7% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (9H, s), 3.02 (3H, s), 4.55 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.60 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 443 [M + H]⁺.

EXAMPLE 7: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-2,2-difluoro-*N*-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)amino)benzylacetamide



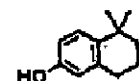
To a methylene dichloride (10 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)difluoroacetic acid (100 mg, 0.4 mmol, Ambinter Screening Library) and oxalyl chloride (0.1 ml) was added 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (5 mg) and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. After evaporation under reduced pressure, crude residue was used for further reaction without purification. To this crude residue, triethylamine (0.5 ml), methylene dichloride (5.0 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride were added (125 mg, 0.4 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature. After quenching with saturated aqueous sodium bicarbonate, crude products were extracted with methylene dichloride and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate. Then, filtration to remove sodium sulfate, evaporation under reduced pressure gave the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of methylene chloride and methanol (1/9) to furnish 25.8 mg (15% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (9H, s), 3.03 (3H, s), 4.51 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 7.08-7.15 (m, 5H), 7.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 445 [M + H]⁺.

EXAMPLE 8: 2-[(5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

8(a): 5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol



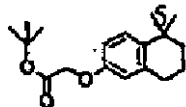
To a methylene chloride (10 ml) solution of 6-methoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (*Tetrahedron*, 1994, 50, 3297) (2.28 g, 12.0 mmol) was added methylene chloride solution of boron tribromide (1M, 24 mL, 24.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction mixture was then quenched with methanol and then the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/3 to furnish 2.0 g (96% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.25 (6H, s), 1.59-1.67 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.70 (2H, t, *J* = 8.2

Hz); 4.65 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 175 $[M - H]^+$.

8(b): *tert*-Butyl [(5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]acetate

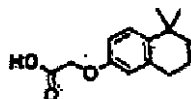


A mixture of 5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol (2.0 g, 11.3 mmol), 60% sodium hydride (542 mg, 13.2 mmol), *tert*-butyl bromoacetate (3.3 g, 17 mmol) and tetrahydrofuran (THF) (10 ml) was treated in the same procedure described in Example 3(a) to furnish 2.8 g of the title compound as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24 (6H, s), 1.49 (9H, s), 1.59-1.67 (2H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.46 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz), 7.23 (1H, dt, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 291 $[M + H]^+$.

8(c): [(5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]acetic acid

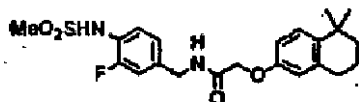


A mixture of *tert*-butyl [(5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]acetate (2.8 g, 9.6 mmol), trifluoroacetic acid (10.0 ml) and methylene dichloride (20 ml) was stirred for 2 hours at 0 °C. After being concentrated under reduced pressure, the crude residue was titrated using hexane and collected by filtration to give 1.45 g of the title compound as a white solid, which was used for further reaction without purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25 (6H, s), 1.59-1.70 (2H, m), 1.87-1.71 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 281 $[M + H]^+$.

8(d): 2-[(5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide



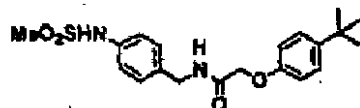
A mixture of [(5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]acetic acid (140 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (97 mg, 0.8 mmol), triethylamine (0.35 ml), tetrahydrofuran (THF) (3.0 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (127 mg, 0.5 mmol) was mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 83.6 mg (32% yield) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25 (6H, s), 1.61-1.70 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.02 (3H, s), 4.51 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.45-6.65 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz), 6.97

(1H, brs), 7.02-7.13 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 433 $[M - H]^+$.

EXAMPLE 9: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-(4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide



To a stirred pyridine (15 ml) suspension of *N*-(4-(aminomethyl)-phenyl)methanesulfonamide hydrochloride (376 mg, 1.59 mmol) was added (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid chloride (300 mg, 1.3 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. The reaction was then partitioned with ethylacetate and 2M aqueous solution of hydrogen chloride and the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate. Then, filtration to remove magnesium sulfate, evaporation under reduced pressure gave the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane/ethylacetate (1/1 to 1/2) to furnish 240 mg (62% yield) of title compound as a white solid.

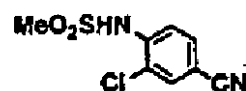
^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.26 (9H, s), 2.94 (3H, s), 4.33-4.25 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.93-6.85 (2H, m), 7.23-7.10 (4H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 8.57 (1H, brs), 9.65 (1H, brs).

mp: 163.1 °C.

MS (m/z): 391 $[M + H]^+$, 389 $[M - H]^+$.

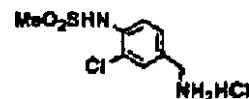
EXAMPLE 10: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-(3-chloro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide

10(a): *N*-(2-chloro-4-cyanophenyl)methanesulfonamide



A mixture of *N*-(2-chloro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (4.4 g, 13.3 mmol, *Industrie Chimique Belge* 1874, 39, 490-500), zinc(II)cyanide (1.95 g, 16.6 mmol) and palladium(0) tetrakis(triphenyl phosphine) (1.53 g, 1.33 mmol) in *N,N*-dimethyl formamide (DMF) (30 ml) was heated at 90 °C for 1.5 hours. Then, the mixture was diluted with ethyl acetate and toluene (8:1) solution (250 ml) and washed with water, brine, dried over sodium sulfate. Then, filtration, evaporation to remove solvent gave the crude residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of methylene dichloride/hexane (2/1 to 4/2) to furnish 2.69 g (88% yield) of title compound as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.19 (3H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 8.15-8.10 (1H, m), 9.91 (1H, brs).

10(b): *N*-(4-(Aminomethyl)-2-chlorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride

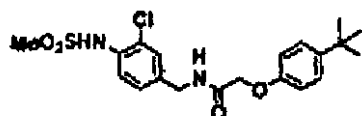


A mixture of *N*-(2-chloro-4-cyanophenyl)methanesulfonamide (0.5 g, 2.2 mmol) and 10% Pd-C (100 mg) in methanol (7.5 ml)-tetrahydrofuran (7.5 ml)-12M aqueous solution of hydrogen chloride (3.0 ml)

was stirred under H₂ balloon pressure for 2 hours at ambient temperature. Then, filtration to remove 10% Pd-C, evaporation gave the crude residue, which was applied to recrystallization from methanol and diisopropylether to furnish 500 mg (85% yield) of title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.06 (3H, s), 4.01 (2H, s), 7.51-7.47 (2H, m), 7.74 (1H, brs), 8.79 (3H, brs).

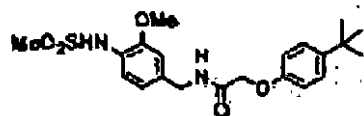
10(c): 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-[3-chloro-4-[(methylsulfonyl)aminolbenzyl]acetamide



A mixture of *N*-[4-(aminomethyl)-2-chlorophenyl]methanesulfonamide hydrogen chloride (488 mg, 1.80 mmol), (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (312 mg, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrogen chloride (EDC) (518 mg, 2.7 mmol), triethylamine (607 mg, 6.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (DMF) (15 ml) was stirred at ambient temperature for 18 hours. The mixture was diluted with a volume mixture of ethylacetate-toluene (8/1, 100 ml) and organic solvent was washed with 1M aqueous solution of hydrogen chloride and brine, dried over magnesium sulfate. Then, filtration to remove magnesium sulfate, evaporation under removed pressure gave the residue which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of methylene dichloride : methanol (50/1 to 30/1) to furnish 291 mg (46% yield) of the title compound as a white amorphous solid.

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (9H, s), 3.00 (3H, s), 4.51 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.55 (2H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.76 (1H, brs), 6.98 (1H, brs), 7.18-7.24 (1H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). MS (*m/z*): 425 [*M* + H]⁺, 423 [*M* - H]⁻.

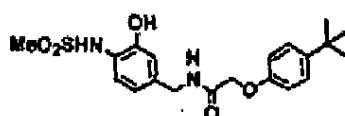
EXAMPLE 11: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-[3-methoxy-4-[(methylsulfonyl)aminolbenzyl]acetamide



A mixture of *N*-[4-(aminomethyl)-3-methoxyphenyl]methanesulfonamide trifluoroacetic acid (1.24 g, 3.6 mmol), (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (625 mg, 3.0 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrogen chloride (EDC) (1.04 g, 5.4 mmol), triethylamine (1.21 g, 2.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (110 mg, 0.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (DMF) (30 ml) was treated in the same procedure described in Example 2(b) to give 543 mg (43% yield) of the title compound as a white amorphous solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 4.54 (2H, s), 6.77 (1H, brs), 6.82-6.90 (4H, m), 6.95 (1H, brs), 7.30-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 7.9 Hz). MS (*m/z*): 421 [*M* + H]⁺

EXAMPLE 12: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-[3-hydroxy-4-[(methylsulfonyl)aminolbenzyl]acetamide



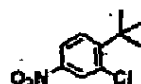
To a solution of 2-(4-*tert*-butylphenoxy)-*N*-(3-methoxy-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide (Example 11) (446 mg, 1.08 mmol) in methylene dichloride (20 ml) was added 1.0 M methylene dichloride solution of boron(III)bromide (5.3 ml, 5.3 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1.5 hours at 0 °C, the mixture was quenched with water and crude residue was extracted with methylene dichloride. The organic layer was separated, then washed with brine, dried over magnesium sulfate. Then, filtration to remove magnesium sulfate, evaporation under removed pressure gave the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane : ethyl acetate (2/3) to furnish 293 mg (55% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (9H, s), 2.86 (3H, s), 4.43-4.49 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.73-6.88 (4H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.19-7.39 (5H, m),

mp: 112.3 °C.

MS (m/z): 407 [M + H]⁺, 405 [M - H]⁻.

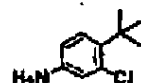
EXAMPLE 13: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide 13(a): 1-*tert*-Butyl-2-chloro-4-nitrobenzene



To a conc. chloric acid (10 ml) suspension of 2-*tert*-butyl-5-nitroaniline (WO 02055501) (1.94 g, 10.0 mmol) was added the H₂O (5 ml) solution of sodium nitrite (690 mg, 10.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and to the mixture was then added the conc. chloric acid (10 ml) solution of copper chloride (900 mg, 10.0 mmol) at 70 °C. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 min and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with H₂O and dried under reduced pressure to furnish 1.76 g (78% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.52 (9H, s), 7.61 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.2 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 2.6 Hz).

13(b): 4-*tert*-Butyl-3-chloroaniline



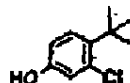
To an acetic acid (7 ml) and conc. chloric acid (2 ml) solution of 1-*tert*-butyl-2-chloro-4-nitrobenzene (1.57 g, 7.9 mmol) was added zinc powder (4.1 g, 62 mmol) at 60 °C. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. Zinc powder was filtered off and washed with H₂O. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and then the organic layer washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane=

1/4 to furnish 0.7 g (48% yield) of the title compound as a brown oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.43 (9H, s), 3.59 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 184 [M + H]⁺.

13(c): 4-*tert*-Butyl-3-chlorophenol

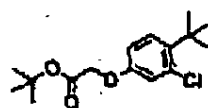


4-*tert*-Butyl-3-chloroaniline (690 mg, 3.8 mmol) was dissolved in 12 M sulfuric acid (30 ml) and then heated at 90 °C. To the clear solution was added 5 ml of aqueous solution of sodium nitrite (776 mg, 11.3 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 15 minutes. Urea was added to the mixture until excess sodium nitrite was destroyed (by checking starch-iodine test paper). A small amount of cupric sulfate was added to the mixture and then the mixture was stirred at 90 °C for 30 minutes. The resulting organic layer was extracted with ethyl acetate washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/4 to furnish 0.44 g (64% yield) of the title compound as a brown oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.44 (9H, s), 5.15 (1H, brs), 6.67 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.5 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 8.5 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 183 [M - H]⁻.

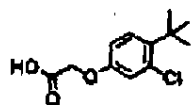
13(d): *tert*-Butyl (4-*tert*-butyl-3-chlorophenoxy)acetate



To an acetone (5 ml) solution of 4-*tert*-butyl-3-chlorophenol (440 mg, 2.4 mmol) were added potassium carbonate (994 mg, 7.2 mmol) and *tert*-butyl bromoacetate (0.7 ml, 4.8 mmol). The stirred mixture was refluxed at 65 °C for 14 hours. The precipitate was filtered off and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/9 to furnish 0.83 g (100% yield) of the title as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.44 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.48 (2H, s), 6.73 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

13(e): (4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid

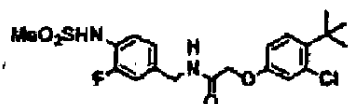


To a methylene chloride (3 ml) solution of *tert*-butyl (4-*tert*-butyl-3-chlorophenoxy)acetate (820 mg,

2.4 mmol) was added trifluoroacetic acid (TFA) (3 ml). The mixture was stirred for 5 hours at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a recrystallization from hexane-methylene dichloride to furnish 657 mg (100% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.45 (9H, s), 4.67 (2H, s), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

13(f): 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide

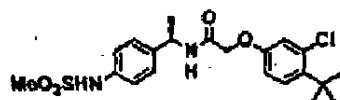


(4-*tert*-butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid (194 mg, 0.8 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI) (168 mg, 1.04 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (400 mg, 1.6 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 126 mg (36% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (9H, s), 3.02 (3H, s), 4.52 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.54 (2H, s), 6.56 (1H, bs), 6.75 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.5 Hz), 6.92 (1H, bs), 6.95 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 9.9 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 7.9 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 443 [M + H]⁺.

EXAMPLE 14: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-(4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide

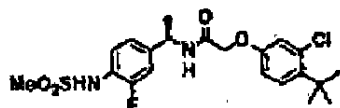


(4-*tert*-butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid (121 mg, 0.50 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI) (86 mg, 0.53 mmol), triethylamine (0.5 ml) and *N*-(4-((1*R*)-1-aminoethyl)phenyl)methanesulfonamide hydrochloride (125 mg, 0.50 mmol, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 1751-1755) were treated in the same procedure described in Example 2(b) to give 91 mg (40% yield) of the titled compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.41 (9H, s), 2.94 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.97 (1H, m), 6.85 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.14 (2H, s, *J* = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.49 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 9.67 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 439 [M + H]⁺, 437 [M - H]⁺.

EXAMPLE 15: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-((1*R*)-1-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide

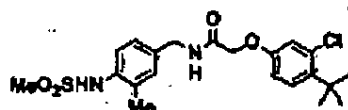


(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid (121 mg, 0.50 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI) (86 mg, 0.53 mmol), triethylamine (0.5 ml) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (134 mg, 0.50 mmol, WO 2005003084A1) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 68 mg (30% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.41 (9H, s), 2.99 (s, 3H), 4.55 (2H, s), 4.99 (1H, m), 6.86 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.2 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.16 (2H, m), 7.31 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.57 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 9.55 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z* 457: [M + H]⁺, 455 [M - H]⁻

EXAMPLE 16: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide



(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid (121 mg, 0.50 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI) (86 mg, 0.53 mmol), Et₃N (0.50 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (125 mg, 0.50 mmol) were mixed in the same procedure described Example 2(b) to give 2-(4-*tert*-butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide.

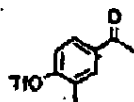
¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.28 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.57 (2H, s), 6.89 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.2 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.20 (1H, md, *J* = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.64 (1H, m), 9.00 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z* 439 [M + H]⁺, 437 [M - H]⁻

EXAMPLE 17: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(3-methyl-4-

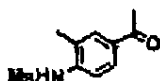
[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide

17(a): 4-Acetyl-2-methylphenyl trifluoromethanesulfonate



To a stirred solution of 1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone (6.0 g, 40 mmol, WO 9964415A1) in methylene dichloride (100 ml) was added triflic anhydride (8.7 ml, 52 mmol) and triethylamine (10 ml) successively. After being stirred for 16 hours at ambient temperature, the reaction mixture was quenched with water and crude product was extracted with methylene dichloride. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude material was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of methylene dichloride/ethyl acetate (5/1) to furnish 9.6 g (85% yield) of the title compound as yellow liquid.

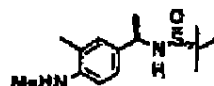
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.45 (3H, s), 2.62 (3H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.92 (1H, s).

56
5/617(b): *N*-(4-Acetyl-2-methylphenyl)methanesulfonamide

A test tube for microwave was charged with tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) chloroform adduct (205 mg, 0.20 mmol), 9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diylbis(diphenylphosphine) (345 mg, 0.60 mmol), 4-acetyl-2-methylphenyl trifluoromethanesulfonate (1.41 g, 5.0 mmol), methanesulfonamide (570 mg, 6.0 mmol), cesium carbonate (1.63 g, 7.0 mmol) and 1,4-dioxane (5 ml). The mixture was subjected to microwave irradiation at 120 °C with stirring for 10 minutes. Then, it was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude residue which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane:ethyl acetate (2/1) to give 390 mg (34% yield) of the title compound as a yellow solid.

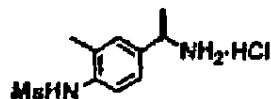
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.34 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.11 (3H, s), 6.47 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 228 [M + H]⁺, 226 [M - H]⁻.

17(c): *N*-(4-(((1*R*)-1-((*R*)-*tert*-Butylsulfinyl)amino)ethyl)-2-methylphenyl)methanesulfonamide

To a solution of titanium (IV) ethoxide (1.32 g, 5.8 mol) and *N*-(4-acetyl-2-methylphenyl)methanesulfonamide (800 mg, 3.5 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added (*R*)-(+)-2-methyl-2-propanesulfininamide (423 mg, 350 mmol, Advanced Asymmetry). The mixture was heated at 70 °C and stirred for 16 hours. It was quenched with water and the resulting white precipitate was filtered off. The filtrate was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate. Then, filtration to remove sodium sulfate, evaporation under removed pressure gave the residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane:ethyl acetate (4/1). The given yellow oil was dissolved in tetrahydrofuran (10 ml) and the solution was added to sodium borohydride (242 mg, 6.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) at -70 °C. The mixture was stirred at -70 °C for 5 hours and then quenched with methanol. It was stirred at room temperature for 1 hour and concentrated under reduced pressure to furnish 530 mg (45% yield) of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI): m/z 333 [M + H]⁺, 331 [M - H]⁻.

17(d): *N*-(4-(((1*R*)-1-Aminoethyl)-2-methylphenyl)methanesulfonamide hydrochloride

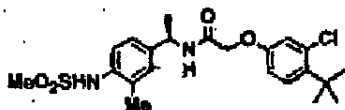
To *N*-(4-(((1*R*)-1-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)ethyl)-2-methylphenyl)methanesulfonamide (530 mg, 1.60 mmol) was added 10% methanolic hydrogen chloride (5.0 ml) and dioxane (5.0 ml). The solution was stirred at ambient temperature for 30 minutes and then concentrated under reduced pressure. Diethyl ether was added to precipitate amine hydrochloride. The precipitate was then filtered,

washed with diethyl ether and collected to furnish 450 mg (quant.) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.27 (1H, m), 7.31-7.38 (3H, m).

MS (ESI): *m/z* 227 [M - H].

17(e): 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(3-methyl-4[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide

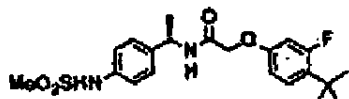


(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy) acetic acid (121 mg, 0.50 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (86 mg, 0.53 mmol), triethylamine and *N*-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-methylphenylmethanesulfonamide hydrochloride (132 mg, 0.50 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 71 mg (32% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.40 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.95 (1H, m), 6.86 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.10-7.21 (3H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 9.67 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 453 [M + H]⁺, 451 [M - H]⁻

EXAMPLE 18: 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide

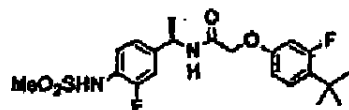


(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)acetic acid (135 mg, 0.60 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (102 mg, 0.63 mmol), triethylamine (0.5 ml) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]phenyl]methanesulfonamide hydrochloride (150 mg, 0.60 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to furnish 94 mg (37% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 1.43 (9H, s), 1.54 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 3.01 (3H, s), 4.44 (2H, d, *J* = 2.6 Hz), 5.19 (1H, m), 6.40 (2H, d, *J* = 12 Hz), 6.65 (1H, d), 7.19 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30 (2H, m).

MS (ESI) *m/z*: 423 [M + H]⁺, 421 [M - H]⁻

EXAMPLE 19: 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide



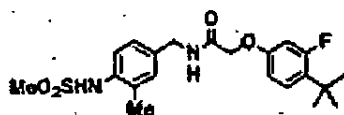
(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy) acetic acid (153 mg, 0.68 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (110 mg, 0.68 mmol), triethylamine (0.5 ml) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (183 mg, 0.68 mmol) were mixed in the

same procedure described in Example 2(b) to furnish 64 mg (21% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (9H, s), 1.52 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.03 (3H, s), 4.48 (2H, d, *J* = 2.9 Hz), 5.18 (1H, m), 6.44 (1H, brs), 6.60-6.72 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.53 (1H, t, *J* = 8.0 Hz).

MS (ESI) *m/z* 441 [*M* + *H*]⁺, 439 [*M* - *H*]⁻

EXAMPLE 20: 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-(3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

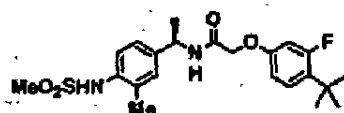


(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy) acetic acid (339 mg, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (518 mg, 2.7 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol), triethylamine (0.836 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (451 mg, 1.8 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 105 mg (17% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.50 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.53 (2H, s), 6.14 (1H, brs), 6.58-6.67 (2H, m), 6.58 (1H, brs), 7.13-7.25 (3H, m), 7.40-7.44 (1H, m).

MS (ESI) *m/z*: 423 [*M* + *H*]⁺, 421 [*M* - *H*]⁻

EXAMPLE 21: 2-(4-*tert*-butyl-3-fluorophenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl]acetamide

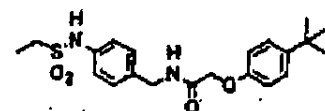


(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy) acetic acid (153 mg, 0.68 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (CDI) (110 mg, 0.68 mmol), triethylamine (0.5 ml) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (180 mg, 0.68 mmol) were mixed in the same procedure described in Example 2(b) to give 129 mg (44% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (9H, s), 1.52 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.47 (2H, d, *J* = 3.3 Hz), 5.17 (1H, m), 6.07 (1H, brs), 6.64 (3H, m), 7.15 (2H, m), 7.40 (1H, m).

MS (ESI) *m/z*: 435 [*M* - *H*]⁻

EXAMPLE 22: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-(4-[(ethylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide



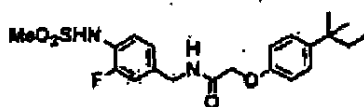
To a *N,N*-dimethylformamide (DMF) (5 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (330 mg, 1.50 mmol) and *N*-[4-(aminomethyl)phenyl]ethanesulfonamide hydrochloride (451 mg, 1.80 mmol, Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(14), 3116-3126), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide

hydrochloride (EDC) (431 mg, 2.25 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (46 mg, 0.38 mmol) and triethylamine (506 mg, 5.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 100/1 to furnish the title compound. Further, the title compound was recrystallized from ethyl acetate and hexane to furnish 341 mg (56% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ ppm 1.13-1.21 (3H, m), 1.25 (9H, s), 2.98-3.09 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.10-7.21 (4H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 8.54-8.62 (1H, m), 9.73 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 405 (M + H)⁺, 403 (M - H)⁻.

EXAMPLE 23: 2-[4-(1,1-Dimethylpropyl)phenoxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

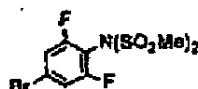


To an *N,N*-dimethylformamide (DMF) (10 ml) solution of [4-(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]acetic acid (330 mg, 1.50 mmol, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 07304710(1995), 13 pp) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (458 mg, 1.80 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (431 mg, 2.25 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol) and triethylamine (607 mg, 6.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 10/1 to furnish the title compound. Further, the title compound was recrystallized from ethyl acetate and hexane to furnish 344 mg (54 % yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.56-0.65 (3H, m), 1.21 (6H, s), 1.52-1.65 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.86-6.94 (2H, m), 7.02-7.17 (2H, m), 7.21-7.35 (3H, m), 8.62-8.71 (1H, m), 9.54 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 423 (M + H)⁺, 421 (M - H)⁻

EXAMPLE 24: 2-[4-*tert*-Butylphenoxy]-N-[3,5-difluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]-acetamide
24(a): N-[4-Bromo-2,6-difluorophenyl]-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide

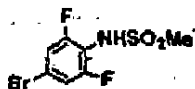


60
6/0

A mixture of 4-bromo-2,6-difluoroaniline (2.62 g, 12.6 mmol), methanesulfonyl chloride (1.73 g, 15.1 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (461 mg, 3.78 mmol) in anhydrous pyridine (35 ml) was stirred for 15 hours at ambient temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate (15 ml) and washed with 2M hydrochloride aqueous solution until the aqueous pH 2, brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane/ethyl acetate = 5/1 to furnish 2.20 g (48 % yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ ppm 3.55 (6H, s), 7.78-7.85 (2H, m).

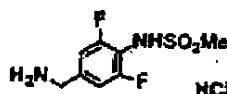
24(b): *N*-(4-Bromo-2,6-difluorophenyl)methanesulfonamide



A mixture of *N*-(4-bromo-2,6-difluorophenyl)-*N*-(methylsulfonyl)methanesulfonamide (2.20 g, 6.04 mmol) and sodium hydroxide (pellet) (1.20 g, 30.0 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) and water (10 ml) was stirred for 2 hours at ambient temperature. After the solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was acidified to pH 2 with 2M hydrochloride aqueous solution. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate and the combined solution was washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was recrystallized from ethyl acetate and hexane to furnish 1.55 g (90 % yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ ppm 3.07 (3H, s), 7.56-7.65 (2H, m), 9.62 (1H, brs).

24(c): *N*-(4-(Aminomethyl)-2,6-difluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride and its salt

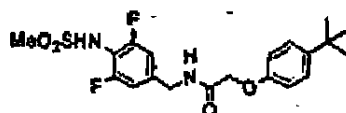


A mixture of *N*-(4-bromo-2,6-difluorophenyl)methanesulfonamide (1.48 g, 5.17 mmol), zinc cyanide (760 mg, 5.47 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (600 mg, 0.52 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (12 ml) was subjected to microwave irradiation at 110 °C with stirring for 20 min. Then, the mixture was diluted with ethyl acetate and toluene (8:1) solution (50 ml) and washed with water. The combined solution was washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane/ethyl acetate = 3/2 to furnish 1.02 g (82 % yield) of the title compound as a white solid.

A mixture of *N*-(4-cyano-2,6-difluorophenyl)methanesulfonamide (1.01 g, 4.35 mmol) in methanol (15 ml), tetrahydrofuran (15 ml) and 12 M aqueous solution of hydrogen chloride (5 ml) was hydrogenated over 10% palladium-carbon (250 mg) under balloon pressure for 3h at ambient temperature. The catalyst was filtered through a pad of celite and the filter cake was washed with methanol. After the filtrate and washings were evaporated *in vacuo*, the residue was recrystallized from methanol and diisopropyl ether to give to furnish 953 mg (80 % yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ ppm 3.07 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 8.81 (2H, brs)
MS (ESI) *m/z* : 235 [M - H].

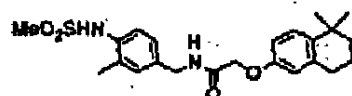
24(d): 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-N-(3,5-difluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)-acetamide



To an *N,N*-dimethylformamide (DMF) (10 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (330 mg, 1.50 mmol) and *N*-[4-(aminomethyl)-2,6-difluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (491 mg, 1.80 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (431 mg, 2.25 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol) and triethylamine (607 mg, 6.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 10/1 to furnish the title compound. Further, the title compound was recrystallized from ethyl acetate and hexane to furnish 199 mg (31 % yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO- *d*₆, 270 MHz) δ ppm 1.25 (9H, s), 3.03 (3H, s), 4.31-4.36 (2H, m), 4.56 (2H, s), 6.86-6.94 (2H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 9.48 (1H, brs)
MS (ESI) *m/z* : 427 [M + H]⁺, 425 [M - H]⁻

EXAMPLE 25: 2-[(5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]-N-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide



To an *N,N*-dimethylformamide (DMF) (10 ml) solution of [(5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy]acetic acid (351 mg, 1.50 mmol) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (451 mg, 1.80 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (431 mg, 2.25 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol) and triethylamine (607 mg, 6.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 h at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 100/1 to furnish 352 mg (55% yield) of the title compound as white amorphous solid.

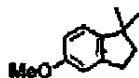
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.25 (6H, s), 1.80-1.86 (4H, s), 2.30 (3H, s), 2.69-2.77 (2H, m), 3.02

(3H, s), 4.47-4.54 (4H, m), 6.57-6.61 (1H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 6.93 (1H, brs), 7.10-7.17 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.38-7.44 (1H, m).

MS-(ESI) m/z : 431 [M + H]⁺, 429 [M - H]⁻

EXAMPLE 26: 2-[(1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]-N-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

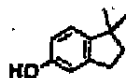
26(a): 5-Methoxy-1,1-dimethylindane



To a stirred solution of titanium chloride (4.91 g, 25.9 mmol) in anhydrous dichloromethane (30 ml) was added 1.01 M dimethyl zinc toluene solution (25.6 ml, 25.9 mmol) at -45 °C under nitrogen and the mixture was stirred for 10 minutes at -45 °C. To the mixture was added a solution of 5-methoxy-1-indanone (2.0 g, 12.3 mmol) in anhydrous dichloromethane (15 ml) dropwise at -45 °C and the mixture was warmed to ambient temperature. After 3 hours at ambient temperature, the mixture was poured into ice-water and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (x 3). The combined solution was washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane/ethyl acetate = 50/1-30/1 to furnish 941 mg (43% yield) of the title compound as colorless oil.

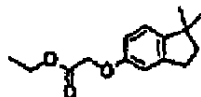
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (6H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.70-6.78 (2H, m), 7.00-7.07 (1H, m)

26(b): 1,1-Dimethylindan-5-ol



To a stirred solution of 5-methoxy-1,1-dimethylindane (941 mg, 5.34 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 ml) was added 1.0 M boron tribromide dichloromethane solution (10.7 ml, 10.7 mmol) via a syringe at -78 °C. The mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1.5 hours. The mixture was quenched with water (15 ml) and extracted with dichloromethane. The combined solution was washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give 878 mg of the crude 1,1-dimethylindan-5-ol as a gray solid.

26(c): Ethyl [(1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]acetate

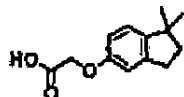


To a stirred suspension of 60% sodium hydride (240 mg, 5.87 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 ml) was added a solution of crude 1,1-dimethylindan-5-ol (878 mg) in anhydrous tetrahydrofuran (10 ml) dropwise at 0 °C. After 15 minutes at 0 °C, to this was added ethyl bromoacetate (1.16 g, 6.94 mmol)

via a syringe at 0 °C. After 2 hours at ambient temperature, the mixture was quenched with water (15 ml) and extracted with ethyl acetate. The combined solution was washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane/ethyl acetate = 8/1-6/1 to furnish 890 mg (87% yield in 2 steps) of the title compound as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.22 (6H, s), 1.26-1.34 (3H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.59 (3H, s), 6.68-6.76 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m)

26(d): [(1,1-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]acetic acid



A mixture of ethyl [(1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]acetate (1.14 g, 4.58 mmol) in ethanol (20 ml) and 2M sodium hydroxide aqueous solution (4 ml) was refluxed for 2 hours. After cooling to ambient temperature, the solvent was evaporated *in vacuo* and the aqueous solution was acidified to pH 2 with 2M hydrochloride aqueous solution with ice-cooling. The precipitate solid was collected and dried *in vacuo* to give 894 mg (89 % yield) of the title compound as a pale gray solid.

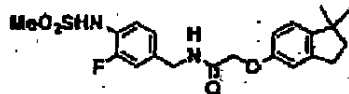
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (6H, s), 1.81-1.89 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 4.57 (2H, s), 6.64-6.72 (2H, m), 7.01-7.06 (1H, m)

MS (ESI) *m/z*: 219 [M - H]⁻.

26(e):

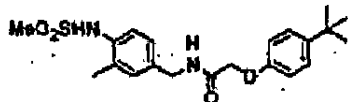
2-[(1,1-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]-N-(3-fluoro-4-

[(methanesulfonyl)amino]benzyl]acetamide



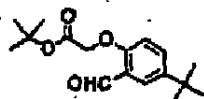
To a *N,N*-dimethylformamide (DMF) (5 ml) solution of [(1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]acetic acid (330 mg, 1.50 mmol) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (458 mg, 1.80 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (431 mg, 2.25 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (46 mg, 0.38 mmol) and triethylamine (506 mg, 5.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 h at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 40/1-20/1 to furnish the title compound. Further, the title compound was recrystallized from ethyl acetate and hexane to furnish 283 mg (45% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 (6H, s), 1.89-1.97 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.49-4.56 (4H, m), 6.57 (1H, brs), 6.71-6.78 (2H, m), 6.94-7.11 (4H, m), 7.47-7.58 (1H, m).

64
69MS (ESI) m/z : 421 $[M + H]^+$, 419 $[M - H]^-$ **EXAMPLE 27: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide**

To a *N,N*-dimethylformamide (DMF) (15 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (312 mg, 1.50 mmol) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (451 mg, 1.80 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (518 mg, 2.70 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (55 mg, 0.45 mmol) and triethylamine (607 mg, 6.0 mmol) were added and the mixture was stirred for 15 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 100/1 to furnish 350 mg (58 % yield) of the title compound as a white solid.

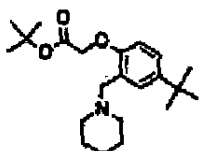
^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1.30 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.47-4.53 (2H, m), 4.55 (2H, s), 6.31 (1H, brs), 6.82-7.00 (3H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 405 $[M + H]^+$, 403 $[M - H]^-$ **EXAMPLE 28: 2-[4-*tert*-Butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy]-*N*-[(1*R*)-1-[3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl]ethyl]acetamide****28(a): *tert*-Butyl (4-*tert*-butyl-2-formylphenoxy)acetate**

To an acetone/methanol = 9:1 (1.6 ml) solution of 5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (191 mg, 1.1 mmol), potassium carbonate (118 mg, 0.85 mmol) was added at ambient temperature under nitrogen atmosphere. After being stirred for 10 minutes, *tert*-butyl bromoacetic acetate (0.14 ml, 0.95 mmol) was added. The reaction mixture was stirred additionally for 2 hours at ambient temperature and then the resulting yellow solution was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue, which was applied to silica gel chromatography column and eluted with hexane/ethyl acetate = 10/1 to furnish 207 mg (66% yield) of the title compound as slightly yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.63 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 10.57 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 293 $[M + H]^+$.**28(b): *tert*-Butyl [4-*tert*-2-(piperidine-1-ylmethyl)phenoxy]acetate**

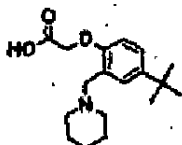


To a methanol (6.6 ml) solution of *tert*-butyl 4-(*tert*-butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)acetate (193 mg, 0.66 mmol), piperidine (0.33 ml, 3.3 mmol) and acetic acid (0.10 ml, 1.7 mmol) were added at ambient temperature under nitrogen atmosphere. After being stirred for 15 hours, a portion of sodium borohydride (37 mg, 0.98 mmol) was added and stirred for 0.5 hours at ambient temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. After filtration to separate solvent and magnesium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to preparative TLC on silica gel and eluted with hexane/ethyl acetate = 1/1 to furnish 81 mg (34% yield) of the title compound as pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.53-1.62 (6H, m), 2.41-2.48 (4H, m), 3.60 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.17 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 362 [*M* + H]⁺.

28(c): 4-(*tert*-Butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)acetic acid

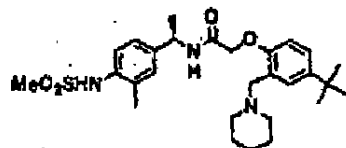


To a methylene dichloride (2.0 ml) solution of *tert*-butyl 4-(*tert*-butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)acetate (75 mg, 0.21 mmol), trifluoroacetic acid (0.2 ml, 2.7 mmol) was added at ambient temperature under nitrogen atmosphere. After being stirred for 15 hours, additional trifluoroacetic acid (1.0 ml, 13.5 mmol) was added. After being stirred additionally for 10 hours, the resulting mixture was concentrated under reduced pressure and azeotrope with toluene to furnish 111 mg of the title compound as slightly yellow oil, which was used for the next reaction without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (9H, s), 1.84-1.98 (6H, m), 2.71-2.86 (4H, m), 3.50 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 306 [*M* + H]⁺, 304 [*M* - H]⁻.

28(d): 2-[4-(*tert*-Butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)-N-[(1*R*)-1-(3-methyl-4-[(methanesulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide



To a methylene dichloride (5.0 ml) solution of 4-(*tert*-butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)acetic acid (111 mg) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (97 mg,

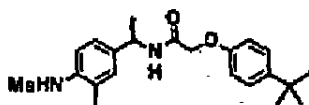
66
56

0.37 mmol), a portion of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (109 mg, 0.57 mmol), triethylamine (0.2 ml, 1.4 mmol), and catalytic amount of 4-(dimethylamino)pyridine were added at ambient temperature under nitrogen atmosphere. After being stirred for 18 hours, the reaction mixture was diluted with methylene dichloride and quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride. The organic layer was then washed with brine and dried over magnesium sulfate. After filtration to separate solvent and magnesium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure, which was applied to an amino bound silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/methanol = 40/1 to give oil which contained 4-(dimethylamino)pyridine. This crude product was purified by HPLC gradient from 0.05% aqueous solution of ammonium formate/acetonitrile = 4/96 to 96/4 to furnish 9.1 mg (5% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (9H, m), 1.34-1.47 (6H, m), 1.50 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.28-2.46 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.41 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 3.54 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 4.55 (2H, s), 5.15-5.28 (1H, m), 6.77 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.01-7.13 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 516 [*M* + *H*]⁺, 514 [*M* - *H*]⁻.

EXAMPLE 29: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-((1*R*)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide

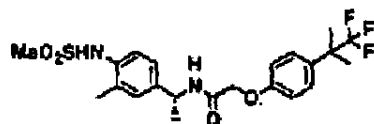


To a tetrahydrofuran (THF) (2.0 ml) solution of (4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (140 mg, 0.7 mmol) 1,1'-dicarbonyldimidazole (110 mg, 0.7 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (180 mg, 0.7 mmol) and triethylamine (0.5 ml) were added to the mixture. After being stirred for 1 hour at ambient temperature, white precipitate appeared. It was filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/ethyl acetate = 1/1 to furnish 90 mg (31% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (9H, s), 1.51 (3H, d, *J* = 8.6 Hz), 2.29 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.18 (1H, m), 6.09 (1H, brs), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.15 (2H, m), 6.79 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 9.2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 419 [*M* + *H*]⁺, 417 [*M* - *H*]⁻.

EXAMPLE 30: *N*-((1*R*)-1-(3-Methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxy]acetamide



To a *N,N*-dimethylformamide (DMF) (3 ml) solution of [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxy]acetic acid (131 mg, 0.5 mmol) and *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-

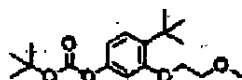
methoxyphenyl)methanesulfonamide hydrochloride (132 mg, 0.5 mmol), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (144 mg, 0.75 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) monohydrate (85 mg, 0.55 mmol) and triethylamine (0.21 ml) were added and the mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane = 1/1 to furnish 92 mg (39% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.51 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.57 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.45-4.56 (2H, m), 5.11-5.21 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.39-7.45 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 473 [M + H]⁺, 471 [M - H]⁻

EXAMPLE 31: 2-[4-*tert*-Butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

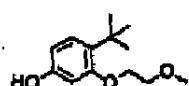
31(a): *tert*-Butyl 4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenyl carbonate



To a tetrahydrofuran (THF) (3 ml) solution of *tert*-butyl 4-*tert*-butyl-3-hydroxyphenyl carbonate (J. Org. Chem. 2001, 66, 3435) (266 mg, 1.0 mmol), 2-methoxy-ethanol (83 μL, 1.1 mmol) and triphenylphosphine (275 mg, 1.1 mmol) were added diethyl azodicarboxylate (DEAD) (165 μL, 1.1 mmol) and the mixture was stirred for 3 hours at 50 °C. The solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane = 1/19 to furnish 0.23 g (71% yield) of the title compound as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.30 (9H, s), 1.56 (9H, s), 3.44 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.97-2.11 (2H, m), 6.63 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.5 Hz).

31(b): 4-*tert*-Butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenol



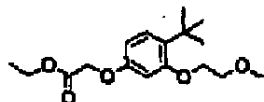
To a methylene dichloride (3 ml) solution of *tert*-butyl 4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenyl carbonate (792 mg, 2.4 mmol) was added trifluoroacetic acid (TFA) (3 ml) and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane = 1/3 to furnish 0.32 g (59% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.35 (9H, s), 3.45 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.33

68
68

(1H, dd, $J = 2.6, 8.5$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

31(c): Ethyl [4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]acetate

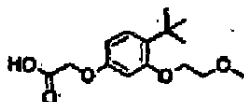


To a tetrahydrofuran (THF) (10 ml) suspension of sodium hydride (60% in mineral oil) (68 mg, 1.7 mmol) was added a tetrahydrofuran (THF) solution (5 ml) of 4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenol (320 mg, 1.4 mmol) and the mixture was stirred for 30 minutes at ambient temperature. To the mixture was added ethyl bromoacetate (190 μ l, 1.7 mmol) at ambient temperature. The stirred mixture was refluxed for 4 hours. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane = 1/9 to furnish 0.26 g (60% yield) of the title compound as colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.35 (9H, s), 3.44 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.58 (2H, s), 5.34 (1H, dd, $J = 2.5, 8.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 311 [M + H]⁺.

31(d): [4-*tert*-Butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]acetic acid

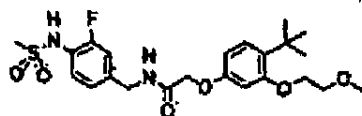


To a methanol (3 mL) solution of ethyl [4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]acetate (260 mg, 0.84 mmol) was added 2M potassium hydroxide solution (1 ml) at ambient temperature. The stirred mixture was refluxed at 90 °C for 30 minutes. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to recrystallization from hexane to furnish 0.24 g (100% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.36 (9H, s), 3.17 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 2.8, 8.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 283 [M + H]⁺.

31(e): 2-[4-*tert*-Butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide



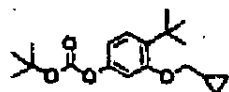
To a tetrahydrofuran (THF) (3 ml) solution of [4-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethoxy)phenoxy]acetic acid (100 mg, 0.35 mmol) was added 1,1'-carbonyl-diimidazole (63 mg, 0.39 mmol) and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. To the mixture was added *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (99 mg, 0.39 mmol) and triethyl amine (150 μ l, 1.1 mmol) and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. After filtration to separate solvent and the resulting precipitate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate/hexane = 1/1 to furnish 78 mg (46% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.36 (9H, s), 3.02 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.08 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.55 (2H, s), 6.32-6.50 (2H, m), 6.53 (1H, brs), 6.94 (1H, brs), 7.03-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz).

MS (ESI) m/z : 483[M + H]⁺.

EXAMPLE 32: 2-[4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide

32(a): *tert*-Butyl 4-*tert*-butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenyl carbonate

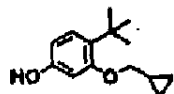


tert-Butyl 4-*tert*-butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenyl carbonate (1.5 g, 5.6 mmol), cyclopropylmethanol (0.5 mL, 6.2 mmol), triphenylphosphine (1.6 g, 6.2 mmol) and diethyl azodicarboxylate (DEAD) (1.0 mL, 6.2 mmol) were treated in the same procedure described in Example 31(a). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 9/1) to furnish 1.42 g (79% yield) of the title compound as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.29-0.39 (2H, m), 0.57-0.70 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.39 (1H, m), 1.55 (9H, s), 3.80 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 319 [M - H]⁻.

32(b): 4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenol



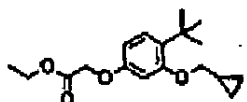
To a dioxane (10 mL) solution of *tert*-butyl 4-*tert*-butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenyl carbonate (1.42 g, 4.43 mmol) was added 2M hydrochloric acid (12 ml) at ambient temperature. The stirred mixture was refluxed for 18 hours. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and

sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane and ethyl acetate (9/1) to furnish 0.44 g (46% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.23-0.39 (2H, m), 0.56-0.69 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.39 (9H, s), 3.77 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.69 (1H, s), 6.30 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz), 6.35 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 219 [M - H]⁺.

32(c): Ethyl [4-*tert*-butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]acetate

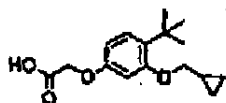


4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenol (444 mg, 2.0 mmol), sodium hydride (60% in mineral oil) (68 mg, 1.7 mmol) and ethyl bromoacetate (270 μl, 2.4 mmol) were treated in the same procedure described in Example 31(c). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 9/1) to furnish 463 mg (75% yield) of the title compound as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.25-0.40 (2H, m), 0.55-0.69 (2H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.35 (1H, m), 1.37 (9H, s), 3.79 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.28 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.58 (2H, s), 6.31 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 2.5 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 307 [M + H]⁺.

32(d): [4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]acetic acid

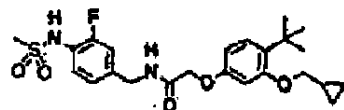


Ethyl [4-*tert*-butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]acetate (460 mg, 1.5 mmol) was treated in the same procedure described in Example 31(d). The crude residue was applied to recrystallization from hexane to furnish 357 mg (85% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.23-0.40 (2H, m), 0.50-0.73 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.37 (9H, s), 3.78 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.63 (2H, s), 6.32 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz), 6.47 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 9.01 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 279 [M + H]⁺.

32(e): 2-[4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]-N-[3-fluoro-4-[(methanesulfonyl)amino]benzyl]acetamide



(4-*tert*-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)phenoxy]acetic acid (139 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-

71
71

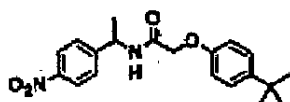
dimethylimidazolinium chloride (CDI) (89 mg, 0.6 mmol), triethylamine (0.2 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (140 mg, 0.6 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1) to furnish 189 mg (78% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.29-0.37 (2H, m), 0.59-0.68 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.36 (9H, s), 3.01 (3H, s), 3.77 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.50 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.53 (2H, s), 6.33-6.42 (2H, m), 6.50 (1H, brs), 6.94 (1H, brs), 7.03-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.51 (1H, t, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 479 [M + H]⁺.

EXAMPLE 33: 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(4-[(methanesulfonylamino)phenyl]ethyl)acetamide

33(a): 2-(4-*tert*-butylphenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide

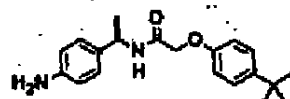


(4-*tert*-Butylphenoxy)acetic acid (202 mg, 1.0 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (170 mg, 1.1 mmol), triethylamine (1.0 ml) and (1*R*)-1-(4-nitrophenyl)ethanamine hydrochloride (208 mg, 1.0 mmol, Aldrich) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with hexane and ethylacetate (4/1) to furnish 360 mg (100% yield) of the title compound as colorless oil.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (9H, s), 1.56 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.51 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.27 (1H, m), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (1H, brs), 7.35 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 357 [M + H]⁺, 355 [M - H]⁻.

33(b): *N*-[(1*R*)-1-(4-Aminophenyl)ethyl]-2-(4-*tert*-butylphenoxy)acetamide

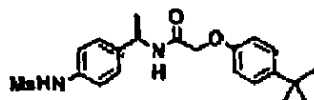


A mixture of 2-(4-*tert*-butylphenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide (360 mg, 1.0 mmol) and 10% Pd-C (50 mg) in methanol (10 ml) was stirred under H₂ balloon pressure for 1 hour at ambient temperature. Then, filtration to remove 10% Pd-C, evaporation gave 420 mg of the title compound as yellow oil.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (9H, s), 1.50 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 3.50 (2H, brs), 4.47 (2H, s), 5.15 (1H, m), 6.81 (1H, brs), 6.76 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 327 [M + H]⁺.

33(c): 2-(4-*tert*-Butylphenoxy)-*N*-[(1*R*)-1-(4-[(methanesulfonyl)amino]phenyl)ethyl]acetamide

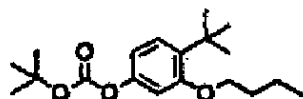


To a pyridine (5.0 ml) solution of *N*-((1*R*)-1-(4-aminophenyl)ethyl)-2-(4-*tert*-butylphenoxy)acetamide (420 mg, 1.0 mmol), methanesulfonyl chloride (114 mg, 1.0 mmol) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 3 hours at 0 °C. The reaction mixture was then quenched with 2 M HCl and then crude products were extracted with methylene dichloride. The organic layer was then washed with brine, dried over Na₂SO₄. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with methylene dichloride/ethylacetate = 1/1 to furnish 120 mg (29% yield) of the title as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1.30 (9H, s), 1.52 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.00 (3H, s), 4.50 (s, 2H), 5.18 (1H, m), 6.87 (1H, brs), 6.87 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.28 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 7.9 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 405 [*M* + H]⁺, 403 [*M* - H]⁻.

EXAMPLE 34: 2-(3-Butoxy-4-*tert*-butylphenoxy)-*N*-(3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl)acetamide
34(a): 3-butoxy-4-*tert*-butylphenyl *tert*-butyl carbonate

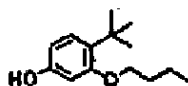


tert-Butyl 4-*tert*-butyl-3-hydroxyphenyl carbonate (1.5 g, 5.6 mmol), *n*-butanol (0.5 mL, 5.4 mmol), triphenylphosphine (1.3 g, 5.0 mmol) and diethyl azodicarboxylate (DEAD) (0.78 mL, 5.0 mmol) were treated in the same procedure described in Example 31(a). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 9/1) to furnish 964 mg (66% yield) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.99 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.36 (9H, s), 1.56 (9H, s), 1.46-1.66 (2H, m), 1.73-1.92 (2H, m), 3.96 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 6.63-6.73 (2H, m), 7.24 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 323 [*M* + H]⁺.

34(b): 3-Butoxy-4-*tert*-butylphenol



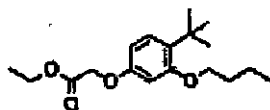
3-Butoxy-4-*tert*-butylphenyl *tert*-butyl carbonate (960 mg, 3.0 mmol) was treated in the same procedure described in Example 32(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 2/1) to furnish 641 mg (96% yield) the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0.99 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.35 (9H, s), 1.46-1.68 (2H, m), 1.73-1.91 (2H, m), 3.94 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.67 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.9 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 221 [*M* - H]⁻.

73

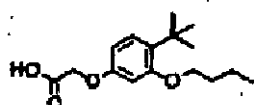
23

34(c): Ethyl (3-butoxy-4-*tert*-butylphenoxy)acetate

3-Butoxy-4-*tert*-butylphenol (640 mg, 2.9 mmol), potassium carbonate (1.2 g, 8.6 mmol) and ethyl bromoacetate (480 μ l, 4.3 mmol) were treated in the same procedure described in Example 33(d). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (18/1 to 4/1) to furnish 856 mg (96% yield) of the title compound as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0.99 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.45-1.61 (2H, m), 1.73-1.92 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.59 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

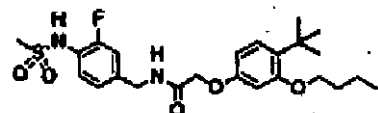
MS (ESI) m/z : 309 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

34(d): (3-Butoxy-4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid

Ethyl (3-butoxy-4-*tert*-butylphenoxy)acetate (855 mg, 2.8 mmol) was treated in the same procedure described in Example 31(d). The crude residue was applied to recrystallization from hexane to furnish 485 mg (63% yield) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (9H, s), 1.42-1.64 (2H, m), 1.68-1.94 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.58 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.52 (1H, brs), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 281 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

34(e): 2-[3-Butoxy-4-*tert*-butylphenoxy]-N-[4-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

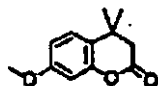
(3-Butoxy-4-*tert*-butylphenoxy)acetic acid (140 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (105 mg, 0.65 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride (153 mg, 0.6 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1 to 1/1) to furnish 140 mg (58% yield) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.46-1.59 (2H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.52 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.55 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.52 (1H, brs), 6.97 (1H, brt, $J = 5.1$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 481 $[M + H]^+$.

EXAMPLE 35: 2-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

35(a): 7-Methoxy-4,4-dimethylchroman-2-one

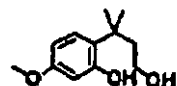


A mixture of 3-methoxy-phenol (12 g, 96.5 mmol) and conc. sulfuric acid (0.5 ml) was heated at 130 °C with stirring, and methyl 3,3-dimethylacrylate (5.6 g, 51 mmol) was added. The mixture was stirred at 130 °C for 3 hours. After being cooled to ambient temperature, the organic layer was dissolved in ethyl acetate. The organic layer washed with brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/9 to furnish 4.1 g (39% yield) of the title compound as a brown solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1.33 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 207 $[M + H]^+$.

35(b): 2-(3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol

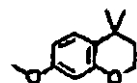


To a tetrahydrofuran (THF) (20 ml) solution of 7-methoxy-4,4-dimethylchroman-2-one (4.1 g, 19.7 mmol) was added lithium aluminum hydride (750 mg, 19.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. To the mixture was added H_2O (1 ml) carefully to form a white precipitate. The organic layer was dried over magnesium sulfate. After filtration to separate solvent and magnesium sulfate and precipitate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/4 to furnish 3.0 g (76% yield) of the title compound as colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1.39 (6H, s), 2.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 4.4$ Hz), 3.75 (3H, s), 5.96 (1H, brs), 6.25 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 211 $[M + H]^+$.

35(c): 7-Methoxy-4,4-dimethylchromane



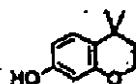
To a toluene (30 ml) solution of 2-(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (3.0 g, 14.3 mmol) was added catalytic amount of p-toluenesulfonic acid. The stirred mixture was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then crude products were extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with

brine, dried over sodium sulfate. After filtration to separate solvent and sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/9 to furnish 2.1 g (75% yield) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (6H, s), 1.81 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.75 (3H, s), 4.19 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 6.35 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 193 [M + H]⁺.

35(d): 4,4-Dimethylchroman-7-ol

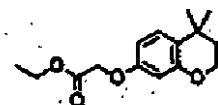


To a methylene chloride (3 ml) solution of 7-methoxy-4,4-dimethylchromane (1.9 g, 9.7 mmol) was added methylene chloride solution of boron tribromide (1M, 19.4 mL, 19.4 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was then quenched with methanol and then the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/4 to furnish 1.3 g (75% yield) of the title compound as a yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (6H, s), 1.80 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.18 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.76 (1H, brs), 6.29 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 6.40 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 179 [M + H]⁺.

35(e): Ethyl [(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetate

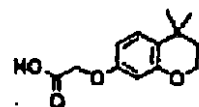


4,4-Dimethylchroman-7-ol (1.4 g, 8.0 mmol), potassium carbonate (3.3 g, 24.0 mmol) and ethyl bromoacetate (1.0 mL, 9.2 mmol) were treated in the same procedure described in Example 33(d). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (19/1 to 4/1) to furnish 2.1 g (98% yield) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.30 (6H, s), 1.80 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.18 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.27 (2H, q_{AB}, *J* = 7.4 Hz), 4.56 (2H, s), 6.32 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.50 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 265 [M + H]⁺.

35(f): [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetic acid



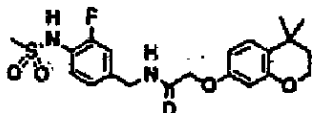
Ethyl [(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetate (2.1 g, 7.8 mmol) was treated in the same procedure described in Example 31(d). The crude residue was applied to recrystallization from

hexane to furnish 1.65 g (89% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (6H, s), 1.81 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 4.19 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.53 (2H, s), 6.35 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 237 [M + H]⁺.

35(a): 2-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]-N-[3-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

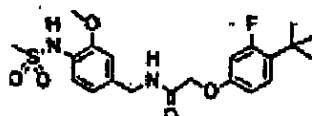


[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetic acid (118 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (89 mg, 0.55 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide hydrochloride (140 mg, 0.55 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1 to 1/1) to furnish 43 mg (20% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (6H, s), 1.81 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.02 (3H, s), 4.19 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.51 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.51 (2H, s), 6.36 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.48 (1H, dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz), 6.58 (1H, brs), 6.96 (1H, brt, *J* = 5.2 Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.52 (1H, t, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 454 [M - 18]⁺.

EXAMPLE 36: 2-(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-[3-methoxy-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

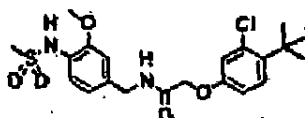


(4-*tert*-Butyl-3-fluorophenoxy)acetic acid (113 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (89 mg, 0.55 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-[4-(aminomethyl)-3-methoxyphenyl]methanesulfonamide trifluoroacetic acid (258 mg, 0.75 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1 to 1/1) to furnish 43 mg (20% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.34 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.52 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.53 (2H, s), 6.52-6.68 (2H, m), 6.77 (1H, brs), 6.82-6.99 (3H, m), 7.22 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 439 [M + H]⁺.

EXAMPLE 37: 2-(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)-N-[3-methoxy-4-[(methylsulfonyl)amino]benzyl]acetamide

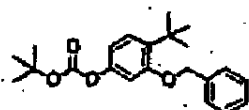
78
77

(4-*tert*-Butyl-3-chlorophenoxy)acetic acid (121 mg, 0.5 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (CDI) (97 mg, 0.6 mmol), triethylamine (0.33 ml) and *N*-(4-(aminomethyl)-3-methoxyphenyl)methanesulfonamide trifluoroacetic acid (206 mg, 0.6 mmol) were treated in the same procedure described in Example 2(b). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (3/1 to 1/1) to furnish 43 mg (20% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.45 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.53 (2H, s), 6.69-6.80 (2H, m), 6.80-6.92 (3H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 455 [M + H]⁺.

EXAMPLE 38: 2-(4-*tert*-Butyl-3-hydroxyphenoxy)-*N*-(1*R*)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenylethyl)acetamide
38(a): 3-(Benzyloxy)-4-*tert*-butylphenyl *tert*-butyl carbonate

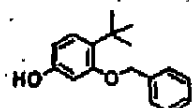


To an acetone (100 mL) solution of *tert*-butyl 4-*tert*-butyl-3-hydroxyphenyl carbonate (*J. Org. Chem.* 2001, 66, 3435) (5.5 g, 20.7 mmol) were added potassium carbonate (8.6 g, 63 mmol) and benzyl bromide (3.0 ml, 25.0 mmol). The stirred mixture was refluxed at 85 °C for 4 hours. The precipitate was filtered off and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/30 to furnish 7.1 g (96% yield) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.37 (9H, s), 1.56 (9H, s), 5.07 (2H, s), 6.64-6.82 (5H, m).

MS (ESI) *m/z* : 357 [M + H]⁺.

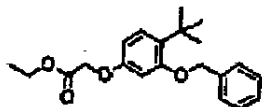
38(b): 3-(Benzyloxy)-4-*tert*-butylphenol



To a diethylether (100 ml) solution of 3-(benzyloxy)-4-*tert*-butylphenyl *tert*-butyl carbonate (7.1 g, 20 mmol) was added lithium aluminum hydride (0.75 g, 20 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. To the mixture was added H₂O (10 ml) carefully to form a white precipitate. The organic layer was dried over magnesium sulfate. After filtration to separate solvent and magnesium sulfate and precipitate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/6 to furnish 4.9 g (96% yield) of the title compound as colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.36 (9H, s), 4.66 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.35 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.5 Hz), 6.49 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.14 (1H, d, 8.6 Hz), 7.28-7.51 (5H, m).

38(c): Ethyl [3-(benzyloxy)-4-*tert*-butylphenoxy]acetate

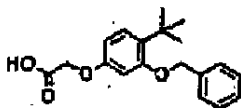


3-(Benzyloxy)-4-*tert*-butylphenol (4.9 g, 19.2 mmol), potassium carbonate (8.0 g, 57.6 mmol) and ethyl bromoacetate (2.6 ml, 23.0 mmol) were treated in the same procedure described in Example 13(d). The crude residue was applied to a silica gel chromatography column and eluted with a volume mixture of hexane and ethyl acetate (29/1 to 19/1) to furnish 5.6 g (85% yield) of the title compound as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.31 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.36 (9H, s), 4.28 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.58 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.36 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30-7.53 (5H, m).

MS (ESI) *m/z*: 343 [*M* + *H*]⁺.

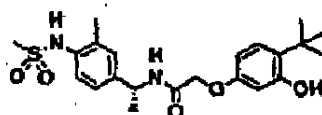
38(d): [3-(Benzyloxy)-4-*tert*-butylphenoxy]acetic acid



Ethyl [3-(benzyloxy)-4-*tert*-butylphenoxy]acetate (342 mg, 1.0 mmol) was treated in the same procedure described in Example 31(d). The crude residue was applied to recrystallization from hexane to furnish 251 mg (80% yield) of the title compound as a white solid.

MS (ESI) *m/z*: 315 [*M* + *H*]⁺.

38(e): 2-[4-*tert*-Butyl-3-hydroxyphenoxy]-*N*-(1*R*)-1-[3-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethyl)acetamide



To a tetrahydrofuran (THF) (3 ml) solution of [3-(benzyloxy)-4-*tert*-butylphenoxy]acetic acid (110 mg, 0.35 mmol) was added 1,1'-carbonyl-diimidazole (63 mg, 0.39 mmol) and the mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature. To the mixture were added *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoethyl]-2-methylphenyl]methanesulfonamide hydrochloride (100 mg, 0.39 mmol) and triethyl amine (150 μl, 1.1 mmol) and the mixture was stirred for 14 hours at ambient temperature. After filtration to separate solvent and the resulting precipitate, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue. The residue was dissolved in methanol (3 ml). To the mixture was added palladium hydroxide (50 mg). Into the mixture was charged hydrogen gas. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere at ambient temperature for 1 hour. After filtration to separate solvent and the catalyst, the solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was applied to a silica gel chromatography

79
~~79~~

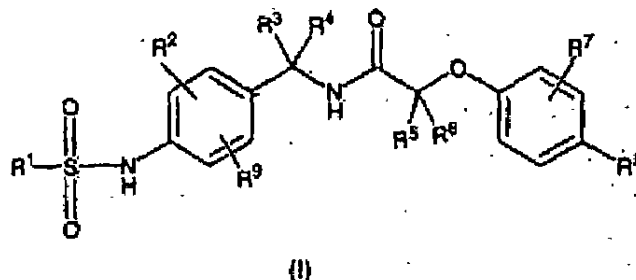
column and eluted with ethyl acetate / hexane = 1/1 to furnish 88 mg (56% yield) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1.30 (9H, s), 1.38 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.26 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.41 (2H, q_{AB}, J = 14.5 Hz), 4.96 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 6.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.00 (1H, s), 9.40 (1H, s).

MS (ESI)-m/z : 435 [M + H]⁺.

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



wherein R^1 represents a (C₁-C₆)alkyl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group or a (C₁-C₆) alkoxy group; R^3 , R^4 , R^5 and R^6 each independently represents a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl, or a halogen atom; R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted with a piperidino group, a (C₁-C₆)alkoxy group optionally substituted with a 3-7 membered cycloalkyl ring, a hydroxy(C₁-C₆)alkoxy group, a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy group, a halo (C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkylthio group, a (C₁-C₆)alkylsulfinyl group or a (C₁-C₆)alkylsulfonyl group; R^8 represents a (C₁-C₆)alkyl group, a halo(C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group, a hydroxy(C₁-C₆)alkoxy group, a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl group or a (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy group; or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-8 membered carbocyclic or heterocyclic ring, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxy group, a (C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group and a hydroxy(C₁-C₆)alkyl group; and R^9 represents a hydrogen atom or a halogen atom; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein R^1 represents a methyl group; R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group or a (C₁-C₆) alkoxy group; R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group substituted with a piperidino group or a (C₁-C₆) alkoxy group substituted with a 3-7 membered carbocyclic ring; and R^8 represents a (C₁-C₆)alkyl group or a halo (C₁-C₆)alkyl group; or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-8 membered carbocyclic or heterocyclic ring, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups.

3. A compound according to Claim 2, wherein R^2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₃) alkyl group or a (C₁-C₃) alkoxy group; R^3 represents a hydrogen atom or a methyl group; R^4 represents a hydrogen atom; R^5 and R^6 each independently represents a hydrogen atom or a halogen atom; and R^8 represents a (C₄-C₅)alkyl group or a halo(C₁-C₄)alkyl group; or R^7 and R^8 , when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 5-6 membered carbocyclic ring or a 6 membered heterocyclic ring containing an oxygen atom, wherein the carbocyclic ring or the heterocyclic ring is substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups.

4. A compound according to Claim 3, wherein R^2 represents a hydrogen atom, a chloro atom, a fluoro atom or a methyl group; R^7 represents a hydrogen atom, a chloro atom, a fluoro atom, a hydroxy group, a (C₁-C₆) alkyl group substituted with a piperidino group or a (C₁-C₆) alkoxy group substituted with

a 3-7 membered carbocyclic ring; and R⁸ represents a tert-butyl group, a trifluoromethyl group or a 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form 3,4-dihydro-2H-pyran or cyclopentane substituted with one or more methyl groups.

5. A compound according to Claim 4, wherein

R² represents a hydrogen atom, a fluoro atom or a methyl group; R⁴, R⁵ and R⁶ each represents a hydrogen atom; R⁹ represents a hydrogen atom; and

R⁷ represents a hydrogen atom, a fluoro atom, a chloro atom or a piperidinomethyl group and R⁸ represents a tert-butyl group;

R⁷ represents a hydrogen atom and R⁸ represents a 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl group;

R⁷ represents a chloro atom and R⁸ represents a trifluoromethyl group;

or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form 1,1-dimethylcyclopentane.

6. A compound according to Claim 5 selected from

2-(4-tert-Butyl-3-chlorophenoxy)-N-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-chlorophenoxy)-N-((1R)-1-(4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-chlorophenoxy)-N-((1R)-1-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-chlorophenoxy)-N-((1R)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-((1R)-1-(4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-((1R)-1-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-((1R)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-((1,1-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)-N-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide;

2-(4-tert-Butylphenoxy)-N-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide;

2-(4-tert-Butyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenoxy)-N-((1R)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(4-tert-Butylphenoxy)-N-((1R)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

N-((1R)-1-(3-Methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenoxy)acetamide;

2-(4-tert-Butylphenoxy)-N-((1R)-1-(4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide;

2-(3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)-N-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide; and

2-(4-tert-Butyl-3-hydroxyphenoxy)-N-((1R)-1-(3-methyl-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

7. A compound according to Claim 3, wherein R² represents a fluoro atom; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represents a hydrogen atom; R⁷ represents a fluoro atom and R⁸ represents a tert-butyl group; or R⁷ and R⁸, when adjacent to each other, taken together with the carbon atoms to which they are attached form cyclohexane substituted with one or more methyl groups; and R⁹ represents a hydrogen atom.

8. A compound according to Claim 7 selected from

2-(4-tert-Butyl-3-fluorophenoxy)-N-(3-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide; and

2-((5,5-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)-N-(3-fluoro-4-

82
82

((methylsulfonyl)amino)benzyl)acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

9. A pharmaceutical composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 8, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

10. A compound or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as defined in any one of claims 1 to 8, for use as a medicament.

11. A use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 8, for the manufacture of a medicament to treat a disease for which a VR1 antagonist is indicated.

12. A use according to claim 11 wherein the disease is selected from acute cerebral ischemia; pain; chronic pain; neuropathic pain; inflammatory pain; post herpetic neuralgia; neuropathies; neuralgia; diabetic neuropathy; HIV-related neuropathy; nerve injury; rheumatoid arthritic pain; osteoarthritic pain; burns; back pain; visceral pain; cancer pain; dental pain; headache; migraine; carpal tunnel syndrome; fibromyalgia; neuritis; sciatica; pelvic hypersensitivity; pelvic pain; menstrual pain; bladder disease such as incontinence, micturition disorder, renal colic and cystitis; inflammation such as burns, rheumatoid arthritis and osteoarthritis; neurodegenerative disease such as stroke, post stroke pain and multiple sclerosis; pulmonary disease such as asthma, cough, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and broncho constriction; gastrointestinal disease such as gastroesophageal reflux disease (GERD), dysphagia, ulcer, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), colitis and Crohn's disease; ischemia such as cerebrovascular ischemia; emesis such as cancer chemotherapy-induced emesis; and obesity.

13. A method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a disease for which a VR1 antagonist is indicated, including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 8.

14. A method according to claim 13 wherein the disease is selected from acute cerebral ischemia; pain; chronic pain; neuropathic pain; inflammatory pain; post herpetic neuralgia; neuropathies; neuralgia; diabetic neuropathy; HIV-related neuropathy; nerve injury; rheumatoid arthritic pain; osteoarthritic pain; burns; back pain; visceral pain; cancer pain; dental pain; headache; migraine; carpal tunnel syndrome; fibromyalgia; neuritis; sciatica; pelvic hypersensitivity; pelvic pain; menstrual pain; bladder disease such as incontinence, micturition disorder, renal colic and cystitis; inflammation such as burns, rheumatoid arthritis and osteoarthritis; neurodegenerative disease such as stroke, post stroke pain and multiple sclerosis; pulmonary disease such as asthma, cough, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and broncho constriction; gastrointestinal disease such as gastroesophageal reflux disease (GERD), dysphagia, ulcer, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), colitis and Crohn's disease; ischemia such as cerebrovascular ischemia; emesis such as cancer chemotherapy-induced emesis; and obesity.

15. A combination of a compound of formula (I) or a pharmaceutical acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 8, and another pharmacologically active agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/003321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D295/08 C07D311/58 C07C311/08 A61K31/4453 A61K31/353
A61K31/18 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/16318 A (PACIFIC CORPORATION; SUH, YOUNG, GER; OH, UH, TAEK; KIM, HEE, DOO; LEE) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application description pages 1-19; example 34-5 page 203; claims 1,9	1-15
Y	WO 02/16319 A (PACIFIC CORPORATION; SUH, YOUNG, GER; OH, UH, TAEK; KIM, HEE, DOO; LEE) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application description pages 1-7; examples 4-1 and 4-2 pages 40,41; claims 1 and 5	1-15
Y	WO 2004/035533 A (DIGITAL BIOTECH CO., LTD; LEE, JEE-WOO) 29 April 2004 (2004-04-29) description pages 1-9; compounds 62,63 pages 40 and 43; claims 1 and 18	1-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 December 2005

Date of mailing of the international search report

03/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/003321

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

respecto al orden de los grupos NH y carbonilo en el enlazador entre dos grupos fenilo, en los compuestos del documento WO200216319A1 es inverso al de los compuestos de la presente invención. Además, el documento WO200216319A1 no dice nada acerca de los compuestos que tienen un átomo de oxígeno como parte del enlazador amida entre dos grupos fenilo.

El documento WO2005003084A1, publicado en 13 de enero de 2005 (después de la primera fecha de prioridad de la presente solicitud del 11 de noviembre de 2004), describe análogos de 4-(metilsulfonilamino) fenilo como antagonistas de vanilloides. Sin embargo, en el documento WO2005003084 no hay ninguna descripción concreta acerca de compuestos de fenoxiacetamida tales como los compuestos de la presente invención. Además, tampoco hay ninguna descripción, sugerencia o motivación acerca de la introducción de un grupo alquilo en el grupo fenilo sustituido con un grupo alquilsulfonilamino, o acerca de los compuestos que tienen un grupo metileno cerca del grupo fenilo sustituido con un grupo alquilsulfonilamino.

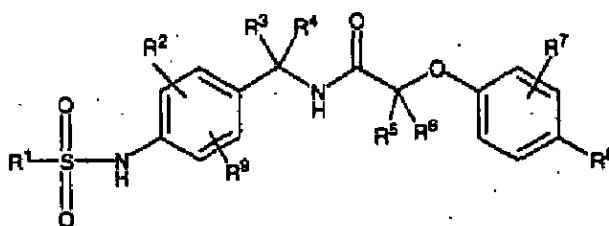
Además, los compuestos de la presente invención poseen una excelente actividad antagonista de VR1 humano por medio de la introducción de un átomo de oxígeno en el enlazador. Además, los compuestos de la presente invención también poseen un excelente valor de vida media por la introducción de un átomo de oxígeno en el enlazador, que está sustituido con un grupo alquilo en el grupo fenilo que tiene un grupo alquilsulfonilamino y/o que tiene un grupo metileno, como parte del enlazador, próximo al grupo fenilo sustituido con un grupo alquilsulfonilamino.

Sería deseable que se proporcionara un nuevo antagonista selectivo de VR1 con una potente actividad de unión con el receptor VR1 por administración sistémica, y con menos toxicidad, buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, baja afinidad de unión de proteínas, menos interacción fármaco-fármaco, una actividad inhibidora reducida en el canal HERG, una prolongación reducida de QT y buena estabilidad metabólica.

Breve descripción de la Invención

Actualmente se ha descubierto que compuestos de N-sulfonilaminobencil-2-fenoxiacetamida sustituidos son antagonistas de VR1 con actividad analgésica por administración sistemática. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menos interacción fármaco-fármaco, una actividad inhibidora reducida en el canal HERG, prolongación QT reducida y buena estabilidad metabólica.

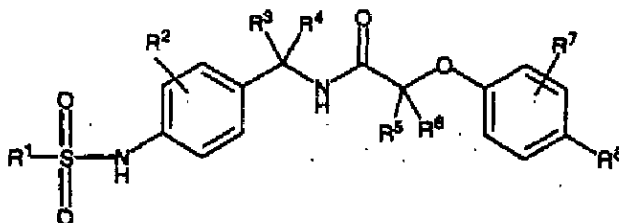
La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

en la que R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₆); R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆); cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) o un átomo de halógeno; R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo piperidino, un grupo alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros, un grupo hidroxialcoxi (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alquiltio (C₁-C₆), un grupo alquilsulfinilo (C₁-C₆) o un grupo alquilsulfonilo (C₁-C₆); R⁸ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo hidroxialcoxi (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆); o R⁷ y R⁸, cuando son adyacentes entre sí, pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-8 miembros, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆) y un grupo hidroxialquilo (C₁-C₆); y R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I-a) que se reivindica en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/626.559 presentada el 10 de noviembre de 2004:

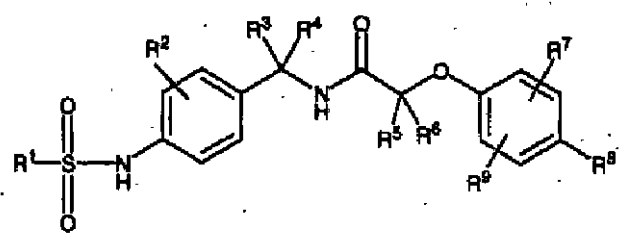


(I-a)

donde R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo; R² representa un átomo

de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), o un alcoxi (C₁-C₆); cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆), un átomo de halógeno, o un halo-alquilo (C₁-C₆), o R³ y R⁴, y/o R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros en el que uno o dos átomos de carbono no adyacentes se reemplazan opcionalmente con oxígeno, azufre o grupos NH; R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆), un hidroxil-alcoxi (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), un halo-alquilo (C₁-C₆), un alquiltio (C₁-C₆), un alquilsulfinilo (C₁-C₆), un alquilsulfonilo (C₁-C₆), un [alquil (C₁-C₆)]NH- o un [alquil (C₁-C₆)]₂N-; y R⁸ representa un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₆), un halo-alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆), un hidroxil-alcoxi (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), un [alquil (C₁-C₆)]NH- o un [alquil (C₁-C₆)]₂N-, o R⁷ y R⁸, cuando son adyacentes entre sí, pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 5-8 miembros en el que uno o dos átomos de carbono no adyacentes se reemplazan opcionalmente con grupos oxígeno, azufre o NH, donde el anillo cicloalquilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) e hidroxil-alquilo (C₁-C₆); o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I-b), que se describe en las solicitudes provisionales de Estados Unidos 60/660.978 presentada el 10 de marzo de 2005 y 60/699.801 presentada el 15 de julio de 2005:



(I-b).

donde R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo arilo; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo (C₁-C₆), un halo-alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆); un hidroxil-alquilo (C₁-C₆), un alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o un halo-alquilo (C₁-C₆); cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆), un átomo de halógeno,

un halo-alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6) o un hidroxialquilo (C_1-C_6), o R^3 y R^4 , y/o R^5 y R^6 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros en el que uno o dos átomos de carbono no adyacentes se reemplazan opcionalmente con

5 oxígeno, azufre o grupos NH; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6), un hidroxialcoxi (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), un halo-alquilo (C_1-C_6), un alquiltio (C_1-C_6), un alquilsulfinilo (C_1-C_6), un alquilsulfonilo (C_1-C_6), un [alquil (C_1-C_6)]NH- o un [alquil (C_1-C_6)]₂N-; R^8 representa un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un halo-

10 alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6), un hidroxialcoxi (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6) un [alquil (C_1-C_6)]NH- o un [alquil (C_1-C_6)]₂N-, o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 5-8 miembros en el que uno o dos átomos de carbono no adyacentes se reemplazan

15 opcionalmente con grupos oxígeno, azufre o NH, donde el anillo cicloalquilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) e hidroxialcoxi (C_1-C_6); y R^9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6), un hidroxialcoxi (C_1-C_6), un alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), un

20 alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), un halo-alquilo (C_1-C_6), un alquiltio (C_1-C_6), un alquilsulfinilo (C_1-C_6), un alquilsulfonilo (C_1-C_6), un [alquil (C_1-C_6)]NH-, un [alquil (C_1-C_6)]₂N-, H₂N-alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-NH-alcoxi (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-alcoxi (C_1-C_6); H₂N-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-NH-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6); o una sal farmacéuticamente

25 aceptable o un solvato de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor VR1 y, por lo tanto, son útiles para fines terapéuticos, particularmente para el tratamiento de

30 isquemia cerebral aguda, dolor, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia post-herpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, lesión de nervios, dolor de artritis reumatoide, dolor osteoartrítico, quemaduras, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel del carpo, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor menstrual; enfermedades de la vejiga tales como incontinencia, trastorno de la micción, cólico renal y cistitis; inflamación tal

35 como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedad neurodegenerativa tal

como apoplejía, dolor después de una apoplejía y esclerosis múltiple; enfermedad pulmonar tal como asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y broncoconstricción; enfermedad gastrointestinal tal como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), disfagia, úlcera, síndrome del intestino irritable (IBS),
5 enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular; emesis, tal como emesis inducida por quimioterapia contra el cáncer, y obesidad, o similares en mamíferos, especialmente en seres humanos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general
10 del dolor, particularmente dolor neuropático.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del medio exterior. El sistema funciona a través de una serie específica de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periférica (véase Millan,
15 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 como revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y, de manera característica, son axones de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección organizada topográficamente hacia la médula espinal, la localización de los estímulos. Los
20 nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay 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 cuerno dorsal, directamente o a través de los núcleos de transmisión del tallo cerebral al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la
25 sensación del dolor.

El dolor generalmente puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo empieza de manera repentina y tiene corta duración (normalmente doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede aparecer
30 después de lesiones específicas debidas a una operación quirúrgica, un trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo generalmente no produce una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente que persiste durante más de tres meses y ocasiona problemas psicológicos y emocionales significativos. Son ejemplos comunes de dolor crónico el
35 dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética),

síndrome del túnel del carpo, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico postquirúrgico.

5 Cuando en el tejido corporal se produce una lesión sustancial, por una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación de 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 elevación de la sensación de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar procesos de reparación. Lo normal sería esperar que la sensibilidad
10 volviera a la normalidad una vez curada la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más tiempo que el proceso de curación y a menudo se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión a menudo ocasiona anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una maladaptación y una actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

15 El dolor clínico está presente cuando entre los síntomas del paciente se encuentran la molestia y sensibilidad anómala. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diferentes síntomas de dolor. Estos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, de ardor o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor frente a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) el dolor se produce por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain 13-
20 44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico 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 puede dividirse en varios subtipos diferentes de acuerdo con diferente patofisiología, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.
25

El dolor nociceptivo se induce por una lesión tisular o por estímulos intensos con posibilidad de producir daño. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas de la médula espinal a nivel de sus terminaciones. Esto después pasa del tracto espinal al cerebro
30 donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones dolorosas agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y conducen el dolor sordo o generalizado. El dolor nociceptivo
35 agudo de moderado a severo es una característica prominente del dolor por un

traumatismo del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con una terapia para el cáncer (por ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome postradiación). El dolor por cáncer también puede tener lugar en respuesta a una quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a una hernia o rotura de discos intervertebrales o a anomalías de las articulaciones de la faceta lumbar, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de forma natural, pero en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, puede convertirse en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático actualmente se define como dolor que empieza o es producido por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede producir por trauma y enfermedad, y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con etiologías diversas. Éstos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel del carpo, dolor central después de una apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. A menudo está presente mucho después de que haya desaparecido la causa original, durando comúnmente años, y reduciendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (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). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o provocado anómalo, tal como la hiperalgesia (mayor sensibilidad a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones tisulares o en presencia de sustancias

extraños, que producen 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 los estados inflamatorios crónicos más comunes en los países en desarrollo y la artritis reumatoide es una causa común de incapacitación. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi dieciséis millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, teniendo la mayoría de ellos más de 60 años, y es de esperar que este número aumente a 40 millones según aumenta la edad de la población, haciendo que esto sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother., 36,679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa que conduce a la discapacidad en la edad madura. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis de las articulaciones espinales y sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda que aparecen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica severa que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

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 incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, 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 comúnmente que producen dolor incluyen el trastorno funcional del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados patológicos que actualmente sólo son controlados moderadamente, incluyendo, con respecto a los FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a los IBD, enfermedad de Crohn, ileítis, y colitis ulcerosa, que producen todos frecuentemente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico.

Debe tenerse en cuenta que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, de esta manera, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de

94
G.A

espalda y el dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como componentes neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- 5 • dolor debido a trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, incluyendo el dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e isquemia del músculo esquelético;
- 10 • dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tensión, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de ardor bucal y dolor miofacial temporomandibular.

15 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de estados de enfermedad producidos por una sobreactivación del receptor VR1, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. La composición preferiblemente es
20 útil para el tratamiento de los estados de enfermedad definidos anteriormente.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como un medicamento.

25 Además, la presente invención proporciona un método para tratar los estados patológicos antes definidos en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

30 Además, la presente invención también proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los estados patológicos antes definidos.

Además, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente farmacológicamente activo.

Descripción detallada de la invención

35 Como se usa en este documento, la expresión "un átomo de halógeno"

significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo , preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alquilo (C₁-C₆)"** significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario y 2-metilbutilo. Los grupos alquilo preferidos son grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, butilo terciario y 2-metilbutilo.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo (C₁-C₃)"** significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo y n-propilo.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alquilo (C₄-C₅)"** significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación grupos n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario y 2-metilbutilo . Los grupos alquilo preferidos son grupos n-butilo, butilo terciario y 2-metilbutilo.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido con un grupo piperidino"** significa un radical alquilo (C₁-C₆) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo piperidino incluyendo, pero sin limitación, grupos piperidinometilo, piperidinoetilo o piperidinobutilo.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo hidroxi-alquilo (C₁-C₆)"** significa un radical alquilo (C₁-C₆) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxi incluyendo, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxi n-propilo, hidroxi iso-propilo, hidroxi n-butilo, hidroxi iso-butilo, hidroxi butilo secundario e hidroxi butilo terciario. Los grupos hidroxialquilo preferidos son hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxi n-propilo e hidroxi n-butilo.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alcoxi (C₁-C₆)"** significa alquil (C₁-C₆)-O- donde el radical alquilo (C₁-C₆) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, butoxi secundario y butoxi terciario. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi y butoxi terciario.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alcoxi (C₁-C₃)"** significa alquil (C₁-C₃)-O- donde el radical alquilo (C₁-C₃) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metoxi, etoxi, n-propoxi e iso-propoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi y n-propoxi.

Como se usa en este documento, la expresión **"un grupo alcoxi (C₁-C₆)"**

opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros" significa un radical alcoxi (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros definido a continuación tal como un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 5 Como se usa en este documento, la expresión "un grupo hidroxi-alcoxi (C_1-C_6)" significa un radical alcoxi (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxi incluyendo, pero sin limitación, hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxi n-propoxi, hidroxi iso-propoxi, hidroxi n-butoxi, hidroxi iso-butoxi, hidroxi butoxi secundario e hidroxi butoxi terciario. Los grupos hidroxi-alcoxi preferidos son hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxi n-propoxi e hidroxi n-butoxi.

10 Como se usa en este documento, la expresión "un grupo alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6)" significa un radical alcoxi (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente.

- 15 Como se usa en este documento, la expresión "un grupo alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6)" significa un radical alcoxi (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo alcoxi (C_1-C_6) como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi-alcoxi preferidos son grupos metoxi, metoxi etoxi o etoxi.

- 20 Como se usa en este documento la expresión "un grupo halo-alquilo (C_1-C_6)" significa un radical alquilo (C_1-C_6) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo, bromometilo y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutilo. Los grupos halo-alquilo (C_1-C_6) preferidos son grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

- 25 Como se usa en este documento la expresión "un grupo halo-alquilo (C_1-C_4)" significa un radical alquilo (C_1-C_4) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo. Los grupos halo-alquilo (C_1-C_4) preferidos son grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

- 30 Como se usa en este documento, la expresión "un grupo alquiltio (C_1-C_6)"

significa alquil (C_1-C_6)-S- donde el alquilo (C_1-C_6) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, butiltio secundario y butiltio terciario. Los grupos alquiltio preferidos son metiltio, etiltio, n-propiltio y n-butiltio.

5 Como se usa en este documento, la expresión "**un grupo alquilsulfinilo (C_1-C_6)**" significa alquil (C_1-C_6)-SO- donde el alquilo (C_1-C_6) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, butilsulfinilo secundario y butilsulfinilo terciario. Los grupos alquilsulfinilo preferidos son metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo y n-butilsulfinilo.

10 Como se usa en este documento, la expresión "**un grupo alquilsulfonilo (C_1-C_6)**" significa alquil (C_1-C_6)-SO₂- donde el alquilo (C_1-C_6) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, butilsulfonilo secundario y butilsulfonilo terciario. Los grupos alquilsulfonilo preferidos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo y n-butilsulfonilo.

15 Como se usa en este documento, la expresión "**anillo carbocíclico**" significa un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los anillos carbocíclicos preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Como se usa en este documento la expresión "**anillo heterocíclico**" significa un anillo carbocíclico de 3-8 miembros en el que uno o dos átomos de carbono no adyacentes se reemplazan opcionalmente con un grupo oxígeno, azufre, NH o N-alquilo (C_1-C_6). Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiazol, tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrahidroprazina, tetrahidropirimidina y 3,4-dihidro-2H-pirano. Los anillos heterocíclicos preferidos son tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirrol, tetrahidropiridina y 3,4-dihidro-2H-pirano.

25 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen grupos hidroxilo, pueden formar ésteres. Los ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres con un grupo carboxi. El resto éster puede ser un grupo protector habitual o un grupo protector que se puede escindir en vivo por un método biológico tal como hidrólisis.

30 El término "**tratar**", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "**tratamiento**", como se usa

en esta memoria, se refiere al acto de tratar, como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable de la Fórmula (I) se selecciona entre el grupo preferido de cada variable.

- 5 Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo metilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo alcoxi (C_1-C_6); cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) o un átomo de halógeno; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con un grupo piperidino o un grupo alcoxi (C_1-C_6) sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros; R^8 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo halo-alquilo (C_1-C_6); o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros, donde el anillo carbocíclico o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6); y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

- Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo metilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_3) o un grupo alcoxi (C_1-C_3); R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con un grupo piperidino o un grupo alcoxi (C_1-C_6) sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros; R^8 representa un grupo alquilo (C_4-C_5) o un grupo halo-alquilo (C_1-C_4); o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5-6 miembros o un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6); y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

- Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo metilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo; R^3 representa un

átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con un grupo piperidino o un grupo alcoxi (C_1-C_6) sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros; R^8 representa un grupo *terc*-butilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman 3,4-dihidro-2H-pirano o ciclopentano sustituido con uno o más grupos metilo; y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo metilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; cada uno de R^4 , R^5 y R^6 representa un átomo de hidrógeno; R^9 representa un átomo de hidrógeno; y

- (1) R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo piperidinmetilo y R^8 representa un grupo *terc*-butilo;
- (2) R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo;
- (3) R^7 representa un átomo de cloro y R^8 representa un grupo trifluorometilo; o
- (4) R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman 1,1-dimetilciclopentano.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo metilo; R^2 representa un átomo de flúor; cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa un átomo de hidrógeno; R^7 representa un átomo de flúor y R^8 representa un grupo *terc*-butilo; o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman ciclohexano sustituido con uno o más grupos metilo; y R^9 representa un átomo de hidrógeno.

Un compuesto preferido de la presente invención se selecciona entre:

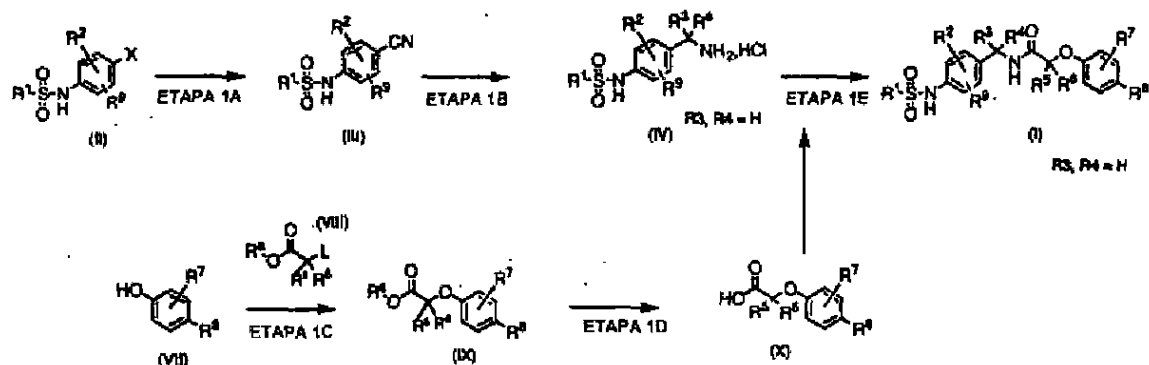
- 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
- 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
- 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
- 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-metil-4-

- [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-fluoro-4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 5 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-metil-4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 2-[(1,1-Dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]-N-{3-fluoro-4-
 [(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
 10 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
 2-[4-*terc*-Butil-2-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi]-N-((1*R*)-1-{3-metil-4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 N-((1*R*)-1-{3-Metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-
 15 dimetiletil)fenoxi]acetamida;
 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 2-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
 2-(4-*terc*-Butil-3-hidroxifenoxi)-N-((1*R*)-1-{3-metil-4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
 20 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida; y
 2-[(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi]-N-{3-fluoro-4-
 [(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable o un
 solvato de los mismos.

25 **Síntesis general**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de procesos bien conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo como se muestra en el siguiente esquema de reacción. La expresión "grupo protector", como se usa en lo sucesivo, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona de grupos protectores de hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999).

El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema 1

En la fórmula anterior, R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; X representa un átomo de halógeno tal como cloro o un grupo sulfoxi; y L representa un grupo saliente. Los ejemplos de grupos salientes L adecuados incluyen un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

Etapa 1 A

En esta etapa, el compuesto de fórmula (III) también puede prepararse cianando el compuesto de fórmula (II) en condiciones de cianación con un catalizador de metal de transición y un reactivo de cianuro metálico en un disolvente inerte.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano (THF); 1,4-dioxano; *N,N*-dimetilformamida; acetonitrilo; alcoholes tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético. Los reactivos adecuados incluyen, por ejemplo, cianuros de metales alcalinos tales como cianuro de litio, cianuro sódico y cianuro potásico; cianuros de metales de transición tales como cianuro de hierro (II), cianuro de cobalto (II), cianuro de cobre (I), cianuro de cobre (II), cianuro de cinc (II), cianuro de borohidruro sódico o cianuro de trimetilsililo.

Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. No hay restricción particular sobre la naturaleza del catalizador usado, e igualmente puede usarse aquí cualquier catalizador usado comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetonitrilodidicloropaladio

(0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetonitrilodicloropaladio (0),
5 bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II).

Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de tales agentes aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2-
10 (diclorohexilfosfino)bifenilo o trifenilarsina.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 20°C a 120°C. Normalmente será suficiente un tiempo de reacción, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

15 Etapas 1 B

En esta etapa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante una reacción de hidrogenación con un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, en condiciones de hidrogenólisis conocidas en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno tales como ácido
20 fórmico o formiato amónico en un disolvente inerte. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador metálico preferido se selecciona, por ejemplo, entre catalizadores de níquel tales como níquel Raney; paladio-carbono; hidróxido de paladio-carbono; óxido de platino; platino-carbono; rutenio-carbono; rodio-óxido de aluminio; y cloruro de
25 tris[trifenilfosfina]rodio. Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes acuosos y no acuosos adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; acetona; dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; y ácido acético o mezclas de los
30 mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 20°C a 100°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 60°C. El tiempo de reacción es, en general, de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas. Esta reacción puede realizarse en una atmósfera de hidrógeno a una presión en el intervalo de 1 a 100 atm, preferiblemente de 1 a 10 atm.

Etapas 1 C

En esta etapa, un compuesto de fórmula (IX) puede prepararse mediante una reacción de sustitución del compuesto de fórmula (VII) por un compuesto de fórmula (VIII) (disponible en el mercado) en presencia de una base en un disolvente inerte. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tolueno, etilenglicol dimetil éter o 1,4-dioxano. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y 1,4-dioxano. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: alquililitios, tales como *n*-butillitio, *sec*-butillitio o *terc*-butillitio; arillitios, tales como fenilitio o naftiluro de litio; metalamida tal como amida sódica o diisopropilamida de litio; y un metal alcalino, tal como hidruro potásico, hidruro sódico o carbonato alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato sódico. Las bases preferidas son *n*-butillitio, *terc*-butillitio, hidruro potásico y carbonato potásico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -50°C a 200°C, normalmente de 0°C a 80°C durante de 5 minutos a 72 horas, normalmente de 30 minutos a 24 horas.

Etapas 1 D

En esta etapa, un compuesto ácido de fórmula (X) puede prepararse por hidrólisis del compuesto éster de fórmula (IX) en un disolvente.

La hidrólisis puede realizarse mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Los disolventes preferidos son metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), y dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, normalmente de 20°C a 65°C durante de 30 minutos a 24 horas, normalmente de 60 minutos a 10 horas.

La hidrólisis también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; *p*-toluenosulfonato de piridinio; y ácidos carboxílicos, tales como

ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y triamida hexametilfosfórica; y

5 sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Los disolventes preferidos son metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), y dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, normalmente de 20°C a 65°C durante de 30 minutos a 24 horas, normalmente de 60 minutos a 10 horas.

10

Etapas 1 E

En esta etapa, un compuesto amida de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de acoplamiento del compuesto ácido de fórmula (X) con un compuesto amina de fórmula (IV) en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un

15 disolvente inerte. Esta reacción puede realizarse en presencia de derivados carbocíclicos activados.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se emplee, con la condición de que no afecte de forma adversa a la reacción o a los reactivos implicados

20 y que pueda disolver a los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, DMF, sulfolano, DMSO, *N*-metilpirrolidona (NMP), 2-butanona y acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo; y éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano.

25 La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo usados. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferiblemente de

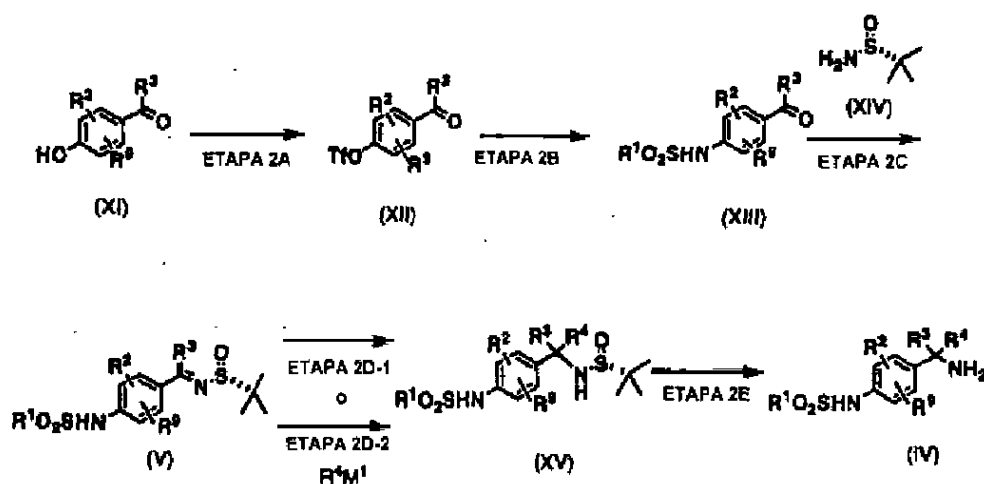
30 aproximadamente 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleados. Sin embargo, dado que la reacción se realiza en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 5 minutos a 1 semana, más

35 preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

- Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis de péptidos incluyendo, por ejemplo, diimidas (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)), 2-etoxi-*N*-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, cianofosfato de dietilo, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridio, *N,N'*-carbonildiimidazol, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo.
- La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y trietilamina. El compuesto amida de fórmula (I) puede formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse por reacción con agentes halogenantes tales como cloruro de oxalilo, oxidicloruro de fósforo y cloruro de tionilo. El haluro de acilo resultante puede convertirse en el compuesto amida correspondiente tratándose con el compuesto amina de fórmula (IV) en condiciones similares a las descritas en esta etapa.

Esquema 2

- Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (IV) cuando al menos uno de R^3 y R^4 no es un átomo de hidrógeno.



Etapa 2 A

- En esta etapa, el compuesto de fórmula (XII) puede prepararse por reacción triflica del compuesto de fórmula (XI) usando anhídrido triflico en condiciones básicas
- en un disolvente inerte. "Tf" representa un grupo trifluorometilsulfonilo.

Una base preferida es, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético.

La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -78 a 200°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

15 Etapas 2 B

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (XII) con alquilsulfonamida en condiciones básicas con un catalizador y Xantphos en un disolvente inerte como se describe en Buchwald, S.L., Journal of the American Chemical Society, 2002, 124, 6043-6048.

Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y reactivos de paladio, tales como acetato de paladio y dibencilacetona de paladio.

Una base preferida se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético

La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente en el intervalo de 100°C a 140°C. El tiempo de reacción es, en general,

de 1 minuto a un día, preferiblemente de 5 minutos a 1 hora.

Etapas 2 C

En esta etapa, el compuesto de fórmula (V) puede prepararse por
5 deshidratación del compuesto de fórmula (XIII) y la sulfimamida de fórmula (XIV) con
un catalizador en un disolvente inerte.

La reacción de deshidratación se realiza en presencia de un agente de
deshidratación. Los ejemplos de agentes de deshidratación adecuados incluyen:
haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos
10 sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; cloruros de
sulfonilo, tales como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo;
hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiitrietilamonio; isocianato de p-toluenosulfonilo y
etóxido de titanio (IV).

La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C,
15 preferiblemente en el intervalo de 50°C a 100°C. El tiempo de reacción es, en general,
de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 12 horas a 24 horas.

Etapas 2D-1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por reducción
20 del compuesto de fórmula (V) con un agente reductor en un disolvente inerte.

La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado en
un disolvente inerte o sin disolvente. Un agente reductor preferido es, por ejemplo,
NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, Fe, Sn o Zn.

La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de -78°C a
25 temperatura ambiente, preferiblemente en el intervalo de -70°C a 0°C. El tiempo de
reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 3 horas a 6 horas.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano,
N,N-dimetilformamida, acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol;
hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o
30 tetracloruro de carbono y ácido acético.

Etapas 2D-2

En esta etapa, el compuesto organometálico de fórmula R⁴M¹ puede prepararse
por reacción de un compuesto haluro de R⁴ como se ha definido anteriormente. M¹
35 representa un metal tal como litio o MgY, donde Y representa un átomo de hidrógeno o

un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo. Esta reacción puede realizarse en presencia de un reactivo organometálico o un metal. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen: alquillitios tales como n-butillitio, sec-butillitio y *terc*-butillitio y arillitios tales como fenilitio y naftiluro de litio. Los ejemplos de metales adecuados incluyen magnesio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF) y dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de -100°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 1 hora a 10 horas.

Etapas 2 E

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IV) puede prepararse por desprotección y formación de una sal del compuesto de fórmula (XV) en condiciones ácidas en un disolvente inerte usando el método de D. Cogan et. al. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121, 266-269.

La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 24 horas, preferiblemente de 5 minutos a 1 hora.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético.

Los materiales de partida en la síntesis general mencionada anteriormente están disponibles en el mercado o se pueden obtener por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios en los métodos de preparación mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como recristalización o purificación cromatográfica.

Los diferentes métodos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para introducir los grupos deseados en cualquier etapa en la formación por etapas del compuesto requerido, y se observará que estos métodos generales se pueden combinar de diferentes formas en tales procedimientos de múltiples etapas. La secuencia de las reacciones en procedimientos de múltiples etapas se puede elegir,

por supuesto, de forma que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos de la molécula que se desean en el producto final.

Método para ensayar las actividades biológicas:

5 Ensayo de antagonista de VR1 humano

La actividad antagonista de VR1 puede determinarse por el ensayo de formación de imágenes por Ca^{2+} usando células con alta expresión de VR1 humano. Las células con alta expresión de receptores VR1 humanos se pueden obtener a partir de varios métodos convencionales diferentes. Un método convencional es la clonación a partir de ganglio de la raíz dorsal (DRG) o riñón de acuerdo con métodos tales como los descritos en el artículo de revista; Nature, 389, páginas 816-824, 1997. Como alternativa, también se conocen queratinocitos con alta expresión de receptores VR1 humanos y se han publicado en el artículo de revista (Biochemical and Biophysical Research Communications, 291, páginas 124-129, 2002). En este artículo, queratinocitos humanos demostraron un aumento de Ca^{2+} intracelular mediado por VR1 mediante la adición de capsaicina. Además, también está disponible el método para regular positivamente el gen de VR1 humano, que normalmente es un gen silencioso o no produce niveles detectables de receptores VR1, para obtener células de conveniencia. Este método de modificación genética se describió con detalle en Nat. Biotechnol., 19, páginas 440-445, 2001.

Las células que expresaban receptores VR1 humanos se mantuvieron en un matraz de cultivo a 37°C en un medio que contenía 5% de CO_2 hasta que se usaron en el ensayo. El ensayo de formación de imágenes por Ca^{2+} intracelular para determinar actividades antagonistas de VR1 se realizó por el siguiente procedimiento.

El medio de cultivo se retiró del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración de 5 μM en el medio. El matraz se puso en un incubador de CO_2 y se incubó durante 1 hora. Después, las células que expresaban los receptores VR1 humanos se separaron del matraz seguido de lavado con solución salina tamponada con fosfato, PBS(-) y se resuspendieron en tampón de ensayo. A la placa de ensayo se le añadió una alícuota de 80 μl de suspensión celular ($3,75 \times 10^5$ células/ml) y las células se centrifugaron en una centrífuga (950 rpm, 20°C, 3 minutos).

Ensayo de estimulación con capsaicina

Los cambios inducidos por capsaicina en la concentración de calcio intracelular

se controlaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japan), un sistema de formación de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón de Krebs-Ringer HEPES (KRH) (NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, D-glucosa 11 mM, HEPES 25 mM, Na₂HPO₄ 0,96 mM, pH 7,3) se preincubó con concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón KRH (control con tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad. Después, se añadió automáticamente solución de capsaicina, que proporciona una concentración 300 nM en la mezcla de ensayo a la placa de ensayo por el FDSS 6000.

10 **Ensayo de estimulación con ácido**

Los cambios inducidos por ácido en la concentración de calcio intracelular se controlaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japan), un sistema de formación de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón en reposo (HBSS suplementado con HEPES 10 mM, pH 7,4) se preincubó con concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón en reposo (control con tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad. Las células se añadieron automáticamente a la solución de estimulación (HBSS suplementado con MES, tampón de ensayo final pH 5,8) por el FDSS 6000. Los valores de CI_{50} de los antagonistas de VR1 se determinaron a partir de la mitad del aumento demostrado por las muestras de control de tampón después de la estimulación con ácido.

Determinación de la actividad antagonista

El control de los cambios en las señales de fluorescencia (λ_{ex} = 340 nm - 380 nm, λ_{em} = 510 - 520 nm) se inició 1 minuto antes de la adición de solución de capsaicina o tampón ácido y continuó durante 5 minutos. Los valores de CI_{50} de los antagonistas de VR1 se determinaron a partir de la mitad del aumento demostrado por las muestras de control con tampón después de la estimulación con agonista.

Modelo de Lesión de Constricción Crónica (Modelo CCI)

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (270-300 g; B.W., Charles River, Tsukuba, Japan). La operación de lesión de constricción crónica (CCI) se realizó de acuerdo con el método descrito por Bennett y Xie (Bennett, G.J. y Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988). En resumen, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (64,8 mg/kg, i.p.) y el nervio ciático común izquierdo se expuso a nivel de la mitad del muslo por disección roma a través del bíceps femoral. La zona cercana a la trifurcación ciática

se liberó del tejido adherente y se realizaron 4 ligaduras (seda 4-0) flojas alrededor de esta zona dejando una distancia de aproximadamente 1 mm. Se realizó una operación simulada haciendo lo mismo que en la cirugía CCI excepto la ligadura del nervio ciático. Dos semanas después de la operación quirúrgica, se evaluó la alodinia mecánica por medio de la aplicación de filamentos de von Frey (VFH) en la superficie plantar de la pata trasera. La menor cantidad de fuerza de VFH requerida para inducir la respuesta se registró como umbral de retirada de la pata (PWT). El ensayo VFH se realizó 0,5, 1 y 2 h después de la dosificación. Los datos experimentales se analizaron usando un ensayo de Kruskal-Wallis seguido de un ensayo de Dunn para múltiples comparaciones o un ensayo U de Mann-Whitney para la comparación por parejas.

Permeabilidad de Caco-2

Se midió la permeabilidad de Caco-2 de acuerdo con el método descrito por Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se hicieron crecer células Caco-2 sobre soportes de filtro (sistema de inserción de multipocillos Falcon HTS) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo tanto del compartimento apical como del compartimento basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,75 horas a 37°C en un baño agitador de agua a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en Solución Salina Equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidrato 25 mM, Tampón Biológico MES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la incubación previa, se separó el medio y se añadió la solución de compuesto de ensayo (10 µM) en tampón al compartimento apical. Los insertos se sacaron de los pocillos que contenían tampón basolateral reciente y se incubaron durante 1 h. Se midió la concentración de fármaco en el tampón por análisis de CL/EM.

La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la pendiente de la aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor, y el coeficiente de permeabilidad aparente (P_{ap}) se calculó a partir de la siguiente ecuación.

$$P_{ap} \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

donde SA es la superficie específica para el transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador en t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determinó por el transporte de amarillo Lucifer.

Unión de dofetilida humana

- Se puede suspender pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto HERG en un volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25°C con HCl 2 M que contiene $MgCl_2$ 1 mM, KCl 10 mM. Las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48,000 g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se volvió a suspender, se homogeneizó y se centrifugó una vez más de la misma forma. El líquido sobrenadante resultante se descartó y el sedimento final se volvió a suspender (volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. El homogeneizado de membrana se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso. Se usó una alícuota para determinar la concentración de proteína usando un kit de ensayo rápido de proteína y un lector de placa ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, solución de almacenamiento y equipamiento se mantuvieron en hielo todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, se realizaron experimentos en un volumen total de 200 μ l. La saturación se determinó incubando 20 μ l de [3H]-dofetilida y 160 μ l de homogeneizados de membrana (20-30 μ g de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10 μ M a concentraciones finales (20 μ l) para la unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron por filtración rápida a vacío sobre papel de filtro de fibra de vidrio sumergido en polieterimida (PEI) usando un cosechador de células Skatron, seguido de dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centelleo de líquidos usando un contador Packard LS.
- Para el ensayo de competición, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en forma semi-logarítmica. Todas las diluciones se llevaron a cabo en DMSO primero y después se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C) que contenía $MgCl_2$ 1 mM, KCl 10 mM de forma que la concentración final de DMSO era igual a 1%. Los compuestos se dispensaron por triplicado en las placas de ensayo (4 μ l). Los pocillos de unión total y unión no específica se dispusieron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida con concentración final 10 μ M, respectivamente. El radioligando se preparó con una concentración final 5,6x y esta solución se añadió a cada pocillo (36 μ l). El ensayo se inició mediante la adición de perlas de Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) con YSi poli-L-lisina (50 μ l, 1 mg/pocillo) y membranas (110 μ l, 20 μ g/pocillo). Se continuó la incubación durante

60 min a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente para depositar las perlas. La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento en el contador de placa Wallac MicroBeta.

5 Ensayo de I_{HERG}

- Se usaron células HEK 293 que expresan establemente el canal de potasio HERG para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK se puede encontrar en otro sitio (Z.Zhou et al., 1998, Biophysical Journal, 74, páginas 230-241). Antes del día de experimentación, las células se recogieron de los matraces de cultivo y se pusieron en cubreobjetos de vidrio en un medio con Medio Esencial Mínimo (MEM) convencional con Suero de Ternero Fetal (FCS) al 10%. Las células cultivadas en placa se almacenaron en un incubador a 37°C mantenidas en una atmósfera de O₂ 95%/CO₂ 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 horas después de recogerlas.
- Las corrientes de HERG se estudiaron usando técnicas de pinzamiento zonal de membrana patrón en la configuración de célula completa. Durante el experimento las células se superfundieron con una solución externa patrón de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. El registro de célula completa se hizo usando una amplificador de pinzamiento zonal de membrana y pipetas de pinzamiento que tenían una resistencia de 1-3 MOhm cuando se cargaron con solución interna patrón de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptaron para la experimentación adicional las células con resistencias de acceso por debajo de 15 MW y resistencias de cierre >1 GW. Se aplicó una compensación de la resistencia en serie hasta un máximo de 80%. No se hizo la sustracción de pérdida. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de la compensación de la resistencia en serie que se podía usar de forma segura. Después de lograr la configuración de célula completa y tiempo suficiente para la diálisis de las células con solución de pipeta (>5 min), se aplicó un protocolo de voltaje patrón a la célula para provocar las corrientes de membrana. El protocolo del voltaje es el siguiente. La membrana de despolarizó desde un potencial de reposo de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa de voltaje decreciente (velocidad 0,5 mV. ms⁻¹) para volver al potencial de reposo. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula continuamente durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima

provocada alrededor de -40 mV durante la rampa. Una vez que se obtuvieron respuestas de corrientes provocadas estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución externa patrón) durante 10-20 min mediante una bomba peristáltica. Con la condición de que hubiera cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de la corriente provocada en el estado de testigo de vehículo, se aplicó el compuesto de ensayo 0,3, 1,3, 10 μ M durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluía el tiempo durante el cual la solución que se suministraba estaba pasando por el tubo desde el depósito de solución a la cámara de registro por la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue más de 5 min después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzara la concentración intentada. Hubo un periodo de lavado posterior de 10-20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis alta de dofetilida (5 μ M), un bloqueador de IKr específico, para evaluar la corriente endógeno insensible.

15 Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). Las corrientes de membrana provocadas se registraron conectado con un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel-3dB) y se tomaron muestras a 1-2 KHz usando el amplificador de pinzamiento zonal de membrana y un software de análisis de datos específico. Se midió la amplitud de la corriente máxima, que se produjo alrededor de -
20 40 mV, desconectado del ordenador.

Se calculó la media aritmética de los diez valores de la amplitud en condiciones de testigo de vehículo y en presencia de fármaco. Se obtuvo el porcentaje de disminución de I_N en cada experimento mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, donde I_D es el valor medio de la corriente en presencia de fármaco, e I_C es el valor medio de la corriente en las condiciones de
25 testigo. Se llevaron a cabo experimentos separados para cada concentración de fármaco o testigo de tiempo correspondiente, y se definió la media aritmética en cada experimento como el resultado del estudio.

30 Ensayo de interacción fármaco-fármaco

Este método implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de formación de producto a partir de una sonda de fluorescencia con una concentración 3 μ M de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se lleva a cabo como sigue. Los compuestos
35 se incubaron previamente con CYP recombinante, tampón de fosfato potásico 100 mM

115
114

y sonda de fluorescencia como sustrato durante 5 min. La reacción se inició por adición de un sistema generador de NADPH caliente, que consistía en NADP 0,5 mM (esperado; para 2D6 0,03 mM), MgCl₂ 10 mM, ácido DL-Isocítrico 6,2 mM y isocitríco-deshidrogenasa 0,5 U/ml (ICD). La placa de ensayo se incubó a 37°C (esperado; para 1A2 y 3A4 a 30°C) y se tomaron lecturas de fluorescencia aproximadamente cada 20 a 30 minutos.

Los cálculos de datos se llevaron a cabo como sigue;

- 1. La pendiente (Tiempo frente a unidades de fluorescencia) se calculó en la región lineal
- 2. El porcentaje de inhibición en los compuestos se calculó por la ecuación

$$\{(v_o - v_i) / v_o\} \times 100 = \% \text{ de inhibición}$$

En la que

v_o = velocidad de la reacción testigo (sin inhibidor)

v_i = velocidad de la reacción en presencia de compuestos.

Tabla 1. Condiciones del ensayo de interacción fármaco-fármaco.

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Sustrato	Azul intenso (Aurora)	MFC (Gentest)	Azul intenso (Aurora)	AMMC (Gentest)	Rojo intenso (Aurora)
Sustrato (µM)	10	30	10	1	2
Enzima (pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

vida media en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 µM) se incubaron con MgCl₂ 3,3 mM y HLM (HL101) 0,78 mg/ml en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en una placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P-450 y un grupo con P-450. Se añadió NADPH sólo a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo con P450 en los tiempos de 0, 10, 30, y 60 min., donde el tiempo 0 min indicaba el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo sin P450 en los tiempos -10 y 65 minutos. Las partes alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó en centrífuga (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el líquido sobrenadante se midió por el sistema de

CL/EM.

El valor de la vida media se obtuvo por la representación gráfica del logaritmo natural de la relación de áreas de los picos de compuestos patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la recta que mejor se ajustaba a los puntos dio la velocidad de metabolismo (k) Ésta se convirtió en un valor de vida media usando la siguiente ecuación:

$$\text{vida media} = \ln 2/k$$

Sustancia Farmacéutica

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácidos y bases:

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, 15 esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y 20 trifluoroacetato.

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

25 Como revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermut (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando entre sí soluciones del compuesto de fórmula (I) y del 30 ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-molécula hospedadora donde el fármaco y la 35 molécula hospedadora están presentes en cantidades estequiométricas o no

estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen uno o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales y a sus complejos.

Los compuestos de la invención incluyen compuesto de fórmula (I) como se han definido en lo que antecede, polimorfos, profármacos y sus isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen en lo sucesivo y compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados.

Como se ha expuesto, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en lo que antecede.

También están dentro del alcance de la invención los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, algunos derivados de compuestos de fórmula (I) que tienen poca o no tienen actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo grupos funcionales adecuados presentes en los compuestos de fórmula (I) por algunos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol (-OH), uno de sus éteres, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcanoloximetilo (C_1-C_6); y
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional amino primario o secundario ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una de sus amidas, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógeno por alcanolilo (C_1-C_{10}).

En las referencias mencionadas anteriormente pueden encontrarse otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos

de otros tipos de profármaco.

Finalmente, algunos compuestos de fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

5 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de
10 isomería.

Dentro del alcance de la presente invención están incluidos todas los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de ellos. También están incluidas las sales de adición de ácidos
15 o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

20 Las técnicas convencionales para preparar/aislar enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado, usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se pueden hacer
25 reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, con un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros pueden convertirse en los correspondientes enantiómeros puros
30 por medios bien conocidos para una persona especialista.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener enriquecidos en uno de los enantiómeros, usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol de 0 a 50%, típicamente de 2
35 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La

concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados de estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

5 La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables, en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentran normalmente en la naturaleza.

10 Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir 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, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

15 Algunos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono -14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de que se incorporan fácilmente y de que se dispone de medios de detección.

20 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunas circunstancias puede ser preferida.

25 La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de un receptor por un sustrato.

30 Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados en general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando reactivos isotópicamente marcados adecuados en lugar de los reactivos no marcados previamente usados.

35 Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tampones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización o secado por atomización o secado por

evaporación. Para este propósito se puede usar secado por radiofrecuencia o microondas.

Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos distintos de la invención o combinados con uno o más fármacos distintos (o en cualquiera de sus combinaciones). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en esta memoria para describir cualquier ingrediente distinto del(los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los antagonistas de VR1 pueden combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, los antagonistas de VR1, particularmente un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o separada en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- (I) un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicondon, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- (II) un 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;
- (III) un sedante de barbiturato, p.ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- (IV) una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- (V) un antagonista del receptor H₁ que tenga una acción sedante, p.ej.,

- difenhidramina, pirilamina, prometacina, clorfeniramina o clorciclicina;
- (VI) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralifenazona;
- (VII) un relajante de los músculos esqueléticos, p.ej., baclofeno, carisoprodol,
- 5 clorzoazona, ciclobenzaprina, metocarbamol o orfenadina;
- (VIII) un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una
- 10 formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- (IX) un alfa adrenérgico, por ejemplo doxazosin, tamsulosin, clonidina,
- 15 guanfacina, dexmetatomidina, modafinil o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- (X) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (XI) un anticonvulsivante, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o
- 20 valproato;
- (XII) un antagonista de taquiquinina (NK) particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1 por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5bis(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),
- 25 aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- (XIII) un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 30 (XIV) un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- (XV) un analgésico de alquitrán mineral, en particular paracetamol;
- (XVI) un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina,
- 35 risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol,

blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulpride, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclínertant, Miraxion® o sarizotan;

- (XVII) un agonista (por ejemplo resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo capsazepina) del receptor de vanilloides;
- 5 (XVIII) un beta-adrenérgico tal como propanolol;
- (XIX) un anestésico local, tal como mexiletina;
- (XX) un corticosteroide tal como dexametasona;
- (XXI) un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- 10 (XXII) un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- (XXIII) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronidina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidínilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 15 (XXIV) Tramadol®;
- (XXV) 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-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 20 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)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-yl]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 25 (XXVI) un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1a,3a,5a)(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)-
- 30
- 35

- 4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- (XXVII) un cannabinoide;
- (XXVIII) un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 1 (mGluR1);
- (XXIX) 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,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- (XXX) 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;
- (XXXI) un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina dual, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- (XXXII) un inhibidor de la 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-carboxamidina o guanidinoetildisulfuro;
- (XXXIII) un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- (XXXIV) 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
- 5 DPC-1 1870,
- (XXXV) un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- 10 (XXXVI) un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- (XXXVII) un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetron;
- y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo tanto, la invención proporciona además una combinación que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o

15 profármacos, y un compuesto o clase de compuestos seleccionado de los grupos (I)-(XXXVII), anteriores. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha combinación, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, particularmente para el tratamiento de una enfermedad en la cual está implicado un antagonista de VR1.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Se pueden encontrar tales composiciones y métodos para su preparación, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

25

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o se puede emplear la administración bucal o sublingual por

30 medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluye formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas (incluyendo llenas de líquido), gomas de mascar, multi y nanopartículas, geles,

35 solución sólida, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivo), óvulos,

pulverizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura, y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

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

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

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

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

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como

estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearilo fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

- 5 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% del fármaco, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso del diluyente, de
10 aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas o porciones de mezclas de los comprimidos pueden granularse en húmedo, en seco o en estado
15 fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se estudia en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980
20 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para la liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

25 Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos N°. 6.106.864, Pueden encontrarse detalles de otras tecnologías adecuadas de liberación tales como dispersiones con alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en Verma *et al*, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el
30 uso de un chicle para conseguir liberación controlada.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados
35 para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal,

intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

- 5 Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca en polvo para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin
- 10 pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

- La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de
- 15 soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para usar con la administración por inyección sin aguja, comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos. Las formulaciones para administración parenteral se
- 20 pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada
- 25 del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármacos y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica
- 30 en la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca,
- 35 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 el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

10

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componentes en partículas mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando 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, quitosana o ciclodextrina.

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

Antes del uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier método de trituración adecuado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísters y cartuchos para usar como un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla

35

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 magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para 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 actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas para la administración por inhalación/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de uso de liberación inmediata y/o controlada modificada, por ejemplo, con ácido poli(DL-láctico-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contienen de 1 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 10 mg, que se puede administrar en una sola dosis o más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRA VAGINAL

Los compuestos de la invención se pueden administra por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, pero se pueden usar diferentes alternativas, según sea adecuado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

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

Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para dirigir la formación de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en la Solicitudes de Patentes Internacionales N°. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148,

KIT DE PIEZAS

En la medida en que puede ser conveniente administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, una de las cuales al menos contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, frasco dividido o paquete de lámina dividida. Un ejemplo de dicho kit es el blíster corriente para envasar 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 las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede disponer de un denominado recordatorio.

DOSIFICACIÓN

Para administrar a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención típicamente está en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que pesa de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis de sujetos cuyos pesos estén fuera de este intervalo, tales como niños y personas de edad avanzada.

Para evitar dudas, las referencias en esta memoria al "tratamiento" incluyen las referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos preparados en los siguientes ejemplos mostraron una excelente actividad antagonista de hVR1 determinada por el método descrito ensayo de estimulación con capsaicina en la sección de "Métodos de evaluación de las actividades biológicas" de la presente memoria descriptiva. Además, los compuestos preparados en los siguientes ejemplos mostraron una vida media superior en microsomas hepáticos humanos (HLM), que puede detectarse como el valor de $T_{1/2}$, de acuerdo con el método descrito en la sección de "Vida media en microsomas hepáticos humanos (HLM)".

EJEMPLOS

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique otra cosa: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18 a 25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y el tiempo de reacción se da únicamente como ilustración; los puntos de fusión (p.f.) dados están sin corregir (puede producirse polimorfismo en diferentes puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC pre-cubiertas con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄), espectrometría de masas, espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan sólo

con fines ilustrativos. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla ASTM de 230-400) o gel de sílice Fuji Silysia Chemical L.T.D. unido a amino (30-50 μm , DU3050) o sílice Biotage unido a amino (35-75 μm , KP-NH) o sílice Biotage (32-63 μm , KP-Sil). En algunos casos, el producto se purificó usando

5 cromatografía líquida a alta presión (Aparato: sistema de HPLC preparativa UV-trigger (Waters), Columna: XTerra MS C18, 5 μm , 19 x 50 mm o 30 x 50 mm, Detector: UV 254 nm, Condiciones: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCOOH}$ ac. al 0,05% o $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_3$ ac. al 0,01%, 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. La reacción de

10 microondas se realizó usando Emrys Optimizer (Personal Chemistry). Los datos del espectro de masas a baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (D al 99,8%) o

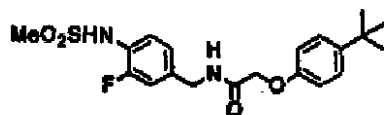
15 dimetilsulfóxido (D al 99,9%) como disolvente a menos que se indique otra cosa, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartuplete, q = quintuplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectros de IR se midieron con un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos

20 tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), L (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo).

En la estructura de la presente memoria descriptiva, "Me" representa un grupo metilo; "Ms" representa un grupo metilsulfonilo; "Boc" representa un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; y "Tf" representa un grupo trifluorometilsulfonilo.

25

EJEMPLO 1: 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminolbencil]acetamida



A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) de ácido (4-*terc*-butilfenoxi)acético (50 mg, 0,2 mmol) e hidrocloreuro de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (40,4 mg, 0,2 mmol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3116-3126) se le añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (112 mg, 0,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) monohidrato (cantidad catalítica 5

30

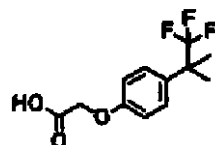
mg) y trietilamina (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 9/1 para formar 0,59 g (rendimiento de 75%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (9H, s), 1,62 (2H, s), 3,02 (3H, s), 4,51-4,56 (m, 2H), 6,58 (1H, s a), 6,82-6,88 (2H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,21-7,36 (2H, m), 7,52 (1H, t, J = 8,5 Hz).

MS (ESI) m/z : 409 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2: N-{3-Fluoro-4-[(metilsulfonyl)aminobencil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acetamida

2(a): Ácido [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acético



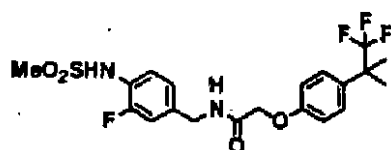
A una mezcla de 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenol (408 mg, 2,0 mmol, documento WO 9708144A1) y carbonato potásico (552 mg, 4,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (334 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua y una mezcla 1:10 en volumen de acetato de etilo/hexano y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se pasó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla 1:1 en volumen de acetato de etilo/hexano para formar [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acetato de etilo. Después, se trató [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acetato de etilo con hidróxido sódico acuoso 2 M (3,0 ml) y metanol (3,0 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de hidrógeno acuoso 2 M para acidificar la mezcla ajustando a pH 1. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para

dar 345 mg (rendimiento de 66%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (9H, s), 4,58 (2H, s), 4,85 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47-7,56 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 7,69 (1H, NH), 7,90-8,10 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2(b): N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acetamida



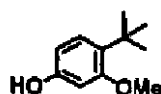
A una solución en tetrahidrofurano (THF) (3,0 ml) de ácido [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxil]acético (157 mg, 0,6 mmol) se le añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (97 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de más agitación durante 10 horas con trietilamina (0,33 ml) e hidrocloruro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (122 mg, 0,48 mmol). La reacción se repartió entre agua y dicloruro de metileno y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de dicloruro de metileno y metanol (de 5/1 a 5/2) para formar 62,9 mg (rendimiento de 28%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,56 (6H, s), 3,01 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,57 (2H, s), 6,91 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,05-7,11 (3H, m), 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,69 (2H, s a).

MS (ESI) m/z : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 3: 2-(4-*terc*-Butil-3-metoxifenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida

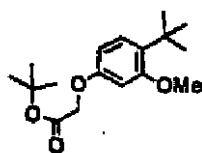
3(a): 4-*terc*-butil-3-metoxifenol



A una suspensión de tetracloruro de zirconio (2,3 g, 10 mmol) en dicloruro de metileno (30 ml) se le añadió metil *terc*-butil éter (0,88 g, 10 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió 3-metoxifenol (1,24 g, 10 mmol) en dicloruro de metileno y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la adición de dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración y se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice eluida con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 20/1 a 4/1) para formar 360 mg (rendimiento de 20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,33 (9H, s), 3,80 (3H, s), 4,79 (1H, s), 6,33 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz).

3(b): (4-*terc*-Butil-3-metoxifenoxi)acetato de *terc*-butilo

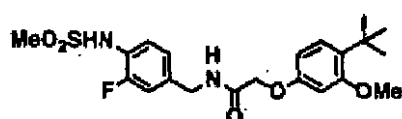


A una suspensión de hidruro sódico al 60% (96 mg, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió 4-*terc*-butil-3-metoxifenol (360 mg, 2 mmol) a 0°C, seguido de más agitación durante 30 minutos. Después, se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (468 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, la filtración y la evaporación para retirar el disolvente a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 20/1 a 4/1) para formar 466 mg (rendimiento de 79%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,33 (9H, s), 1,50 (9H, s), 3,80 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 2,6, 8,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (ESI) m/z : 295 [M+H]⁺.

3(c): 2-(4-*terc*-Butil-3-metoxifenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida



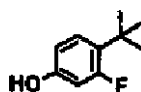
Una mezcla de (4-*tert*-butil-3-metoxifenoxi)acetato de *tert*-butilo (466 mg, 1,6 mmol), ácido trifluoroacético (2,0 ml), tetrahidrofurano (THF) (3,0 ml) y dicloruro de metileno (2,0 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se usó para otra reacción sin purificación (460 mg). Después, se trataron ácido (4-*tert*-butil-3-metoxifenoxi)acético (460 mg, bruto), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (97 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,33 ml) y N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (160 mg, 0,63 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 8,1 mg (rendimiento de 1,1%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,34 (9H, s), 3,02 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,56 (2H, s), 6,42-6,54 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,97 (1H, t a), 7,03-7,13 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 4: 2-(4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida

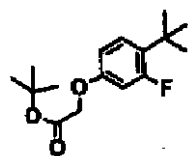
4(a): 4-*tert*-Butil-3-fluorofenol



Una suspensión de tetracloruro de circonio (1,2 g, 5 mmol) en dicloruro de metileno (15 ml), metil *tert*-butil éter (0,44 g, 5 mmol) y 3-fluorofenol (0,56 g, 5 mmol) se trató mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3(a) para formar 458 mg (rendimiento de 55%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,34 (9H, s), 4,97 (1H, s a), 6,56-6,50 (2H, m), 7,13 (1H, t, $J = 8,7$ Hz).

4(b): (4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)acetato de *tert*-butilo

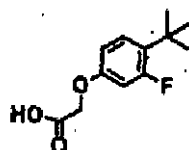


Se trataron hidruro sódico al 60% (128 mg, 3,2 mmol), 4-*terc*-butil-3-fluorofenol (450 mg, 2,7 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (632 mg, 3,2 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3(b) para formar 634 mg (rendimiento de 82%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,47 (2H, s), 6,50-6,65 (2H, m), 7,18 (1H, t, $J = 9,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 281 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

4(c): Ácido (4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)acético

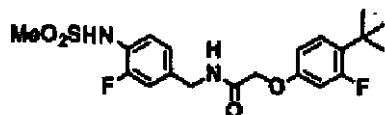


10

Una mezcla de (4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (630 mg, 2,2 mmol), ácido trifluoroacético (3,0 ml), tetrahidrofurano (3,0 ml) y dicloruro de metileno (3,0 ml) se trató mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3(c) para formar 443 mg del compuesto del título que se usó para otra reacción sin purificación.

15

4(d): 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonyl)amino]bencil}acetamida



20

Se mezclaron ácido (4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)acético bruto (124 mg, bruto), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (90 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,35 ml) e hidroccloruro de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (127 mg, 0,5 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 18 mg (rendimiento de 7,8%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

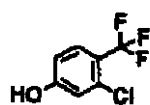
- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 (9H, s), 3,02 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 4,53 (2H, s), 6,53 (1H, s a), 6,56-6,67 (2H, m), 6,92 (1H, s a), 7,03-7,12 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 427 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

30 EJEMPLO 5: 2-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-(3-metil-4-

[(metilsulfonyl)amino]bencil}acetamida

5(a): 3-Cloro-4-(trifluorometil)fenol

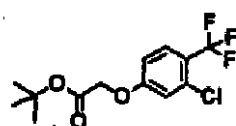


A una solución en ácido sulfúrico (14 ml) - H₂O (14 ml) de 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina (1,96 g, 10 mmol) se le añadió una solución en H₂O (10 ml) de nitrito sódico (828 mg, 12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en ácido sulfúrico 10 M (50 ml). La mezcla agitada se calentó a reflujo a 110°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/3 para formar 945 mg (rendimiento de 48%) del compuesto del título en forma de un aceite pardo.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 5,99 (1H, s a), 6,80 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,6 Hz).

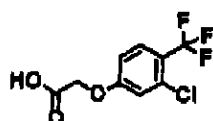
MS (ESI) *m/z* : 195[M - H]⁺.

5(b): [3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo



Se agitaron 3-cloro-4-(trifluorometil)fenol (940 mg, 4,8 mmol), carbonato potásico (2,0 g, 14,0 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (1,0 ml, 6,4 mmol) en condiciones de reflujo durante 14 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 4/1) para formar 1,2 g (rendimiento de 80%) del compuesto del título en forma de un aceite pardo.

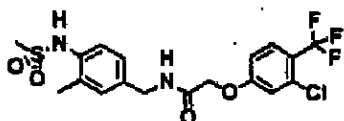
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,50 (9H, s), 4,56 (2H, s), 6,84 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz).

5(c): Ácido [3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acético

A [3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,8 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se sometió a recristalización en hexano-dicloruro de metileno para formar 251 mg (rendimiento de 80%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 4,75 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,58 (1H, s a).

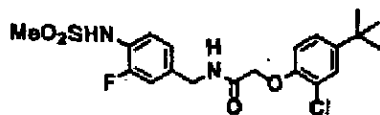
MS (ESI) m/z : 253 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5(d): 2-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-N-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida

Se trataron ácido [3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acético (127 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (97 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,33 ml) e hidrocioruro de N-[4-(aminometil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (151 mg, 0,6 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 3/1 a 1/1) para formar 150 mg (rendimiento de 67%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 2,31 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,50 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,59 (2H, s), 6,25 (1H, s a), 6,77 (1H, s a), 6,89 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,16 (2H, s a), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz), 7,65 (1H, $J = 8,6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

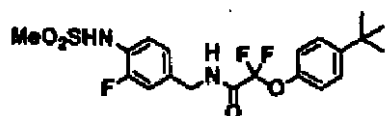
EJEMPLO 6: 2-(4-*terc*-Butil-2-clorofenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida

Una mezcla de ácido (4-*tert*-butil-2-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (90 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,30 ml), tetrahidrofurano (3,0 ml) e hidrocloreuro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (127 mg, 0,5 mmol) se trató mediante el mismo
5 procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 16 mg (rendimiento de 7%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (9H, s), 3,02 (3H, s), 4,55 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,60 (2H, s), 6,53 (1H, s a), 6,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,05-7,17 (2H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 8,1$ Hz).

10 MS (ESI) m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 7: 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-2,2-difluoro-N-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)amino)benzoi]acetamida



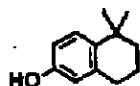
A una solución en dicloruro de metileno (10 ml) de ácido (4-*tert*-butilfenoxi)difluoroacético (100 mg, 0,4 mmol, Ambinter Screening Library) y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (5 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo bruto se usó para otra reacción sin purificación. A este residuo bruto se le
15 añadieron trietilamina (0,5 ml), dicloruro de metileno (5,0 ml) e hidrocloreuro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-metanosulfonamida (125 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de inactivar con bicarbonato sódico acuoso saturado, los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.
20 Después, la filtración para retirar el sulfato sódico y la evaporación a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de cloruro de metileno y metanol (1/9) para formar 26,8 mg (rendimiento de 15%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (9H, s), 3,03 (3H, s), 4,51 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,08-7,15 (m, 5H), 7,38 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 8: 2-[(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxil]-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida

8(a): 5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

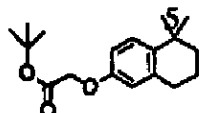


- 5 A una solución en cloruro de metileno (10 ml) de 6-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (*Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3297) (2,28 g, 12,0 mmol) se le añadió una solución en cloruro de metileno de tribromuro de boro (1 M, 24 ml, 24,0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se
- 10 aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/3 para formar 2,0 g (rendimiento de 96%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,25 (6H, s), 1,59-1,67 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 2,70 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,65 (1H, s), 6,51 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 6,64 (1H, dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz), 7,19 (1H, d, *J* = 8,4 Hz).

- 15 MS (ESI) *m/z* : 175 [M - H]⁻.

8(b): [(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxil]acetato de terc-butilo

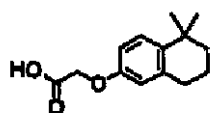


- 20 Una mezcla de 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (2,0 g, 11,3 mmol), hidruro sódico al 60% (542 mg, 13,2 mmol), bromoacetato de terc-butilo (3,3 g, 17 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se trató mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3(a) para formar 2,8 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24 (6H, s), 1,49 (9H, s), 1,59-1,67 (2H, m), 1,86-1,72 (2H, m), 2,71 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,46 (2H, s), 6,55 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 6,71 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz), 7,23 (1H, dt, *J* = 8,8 Hz).

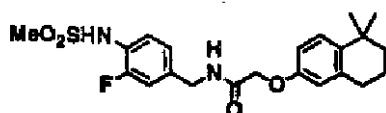
MS (ESI) *m/z* : 291 [M+H]⁺.

- 30 8(c): Ácido [(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxil]acético



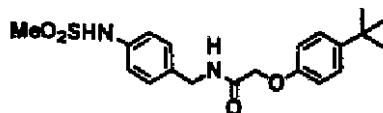
- Una mezcla de [(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi]acetato de *terc*-butilo (2,8 g, 9,6 mmol), ácido trifluoroacético (10,0 ml) y dicloruro de metileno (20 ml) se agitó durante 2 horas a 0°C. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo
- 5 bruto se trituró usando hexano y se recogió por filtración para dar 1,45 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, que se usó para otra reacción sin purificación.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (6H, s), 1,59-1,70 (2H, m), 1,87-1,71 (2H, m), 2,74 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 4,63 (2H, s), 6,60 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* = 3,0, 8,7 Hz), 7,25 (1H, d, *J* = 8,6 Hz).
- 10 MS (ESI) *m/z* : 281 [M + H]⁺.

8(d): 2-[(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi]-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida



- 15 Una mezcla de ácido [(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi]acético (140 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (97 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,35 ml), tetrahidrofurano (THF) (3,0 ml) e hidrocloreuro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (127 mg, 0,5 mmol) se mezcló mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 83,6 mg
- 20 (rendimiento de 32%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (6H, s), 1,61-1,70 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,73 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 3,02 (3H, s), 4,51 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 4,53 (2H, s), 6,45-6,65 (2H, m), 6,73 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,7 Hz), 6,97 (1H, s a), 7,02-7,13 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,52 (1H, t, *J* = 8,0 Hz).
- 25 MS (ESI) *m/z*: 433 [M - H]⁺.

EJEMPLO 9: 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-[4-[(metilsulfonil)amino]bencil]acetamida



A una suspensión agitada en piridina (15 ml) de hidrocloreuro de N-[4-

(aminometil)-fenil]metanosulfonamida (376 mg, 1,59 mmol) se le añadió cloruro de ácido (4-*terc*-butilfenoxi)acético (300 mg, 1,3 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, la filtración para retirar el sulfato de magnesio y la evaporación a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano/acetato de etilo (de 1/1 a 1/2) para formar 240 mg (rendimiento de 62%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

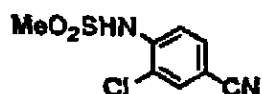
¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (9H, s), 2,94 (3H, s), 4,33-4,25 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,93-6,85 (2H, m), 7,23-7,10 (4H, m), 7,35-7,27 (2H, m), 8,57 (1H, s a), 9,65 (1H, s a).

p.f.: 163,1°C.

MS (m/z): 391 [M + H]⁺, 389 [M - H]⁻.

15

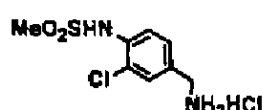
EJEMPLO 10: 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-{3-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida 10(a): N-(2-cloro-4-cianofenil)metanosulfonamida



Una mezcla de N-(2-cloro-4-yodofenil)metanosulfonamida (4,4 g, 13,3 mmol, *Industrie Chimique Belge* 1974; 39, 490-500), cianuro de cinc (II) (1,95 g, 16,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,53 g, 1,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se calentó a 90°C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y una solución de tolueno (8:1) (250 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración y la evaporación para retirar el disolvente dieron un residuo bruto que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de dicloruro de metileno/hexano (de 2/1 a 4/2) para formar 2,69 g (rendimiento de 88%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,19 (3H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80-7,86 (1H, m), 8,15-8,10 (1H, m), 9,91 (1H, s a).

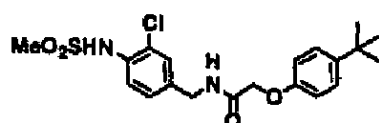
10(b): Hidrocloruro de N-(4-(aminometil)-2-clorofenil)metanosulfonamida



Una mezcla de N-(2-cloro-4-aminofenil)metanosulfonamida (0,5 g, 2,2 mmol) y Pd al 10%-C (100 mg) en metanol (7,5 ml)-tetrahidrofurano (7,5 ml)-solución acuosa 12 M de cloruro de hidrógeno (3,0 ml) se agitó a una presión de globo de H₂ durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la filtración para retirar el Pd al 10%-C y la evaporación dieron un residuo bruto que se sometió a recristalización en metanol y éter diisopropílico para formar 500 mg (rendimiento de 85%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,06 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,51-7,47 (2H, m), 7,74 (1H, s a), 8,79 (3H, s a).

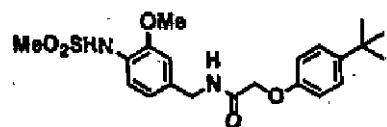
10(c). 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-{3-cloro-4 [(metilsulfonil)amino]-bencil}acetamida



Una mezcla de cloruro de hidrógeno de N-[4-(aminometil)-2-clorofenil]metanosulfonamida (488 mg, 1,80 mmol), ácido (4-*tert*-butilfenoxi)acético (312 mg, 1,5 mmol), cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (518 mg, 2,7 mmol), trietilamina (607 mg, 6,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con una mezcla en volumen de acetato de etilo-tolueno (8/1, 100 ml) y el disolvente orgánico se lavó con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, la filtración para retirar el sulfato de magnesio y la evaporación a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con una mezcla en volumen de dicloruro de metileno:metanol (de 50/1 a 30/1) para formar 291 mg (rendimiento de 46%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco amorfo.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (9H, s), 3,00 (3H, s), 4,51 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 4,55 (2H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 6,76 (1H, s a), 6,98 (1H, s a), 7,18-7,24 (1H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,61 (1H, d, *J* = 8,4 Hz).

MS (*m/z*): 425 [M + H]⁺, 423 [M - H]⁻.

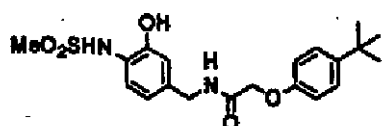
EJEMPLO 11: 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-{3-metoxi-4-(metilsulfonil)amino}bencil}acetamida

Una mezcla de ácido *N*-[4-(aminometil)-3-metoxifenil]metanosulfonamida-trifluoroacético (1,24 g, 3,6 mmol), ácido (4-*tert*-butilfenoxi)acético (625 mg, 3,0 mmol),

5 cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,04 g, 5,4 mmol), trietilamina (1,21 g, 2,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (110 mg, 0,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se trató mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 543 mg (rendimiento de 43%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco amorfo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (9H, s), 2,94 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,51 (2H, d, *J* = 6,1 Hz), 4,54 (2H, s), 6,77 (1H, s a), 6,82-6,90 (4H, m), 6,95 (1H, s a), 7,30-7,36 (2H, m), 7,47 (1H, d, *J* = 7,9 Hz).

MS (*m/z*): 421 [*M* + *H*]⁺

EJEMPLO 12: 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-{3-hidroxi-4-(metilsulfonil)amino}bencil}acetamida

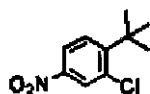
A una solución de 2-(4-*tert*-butilfenoxi)-*N*-(3-metoxi-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida (Ejemplo 11) (446 mg, 1,06 mmol) en dicloruro de metileno (20 ml) se le añadió una solución 1,0 M en dicloruro de metileno de bromuro de boro (III) (5,3 ml, 5,3 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 1,5 horas a 0°C, la mezcla se inactivó con agua y el residuo bruto se extrajo con dicloruro de metileno. La capa orgánica se separó, después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, la filtración para retirar el sulfato de magnesio y la evaporación a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de

20 cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano:acetato de etilo (2/3) para formar 293 mg (rendimiento de 55%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (9H, s), 2,96 (3H, s), 4,43-4,49 (2H, m), 4,53 (2H, s), 6,73-6,88 (4H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 7,19-7,39 (5H, m),

30 p.f.: 112,3°C.

MS (*m/z*): 407 [*M* + *H*]⁺, 405 [*M* - *H*]⁻.

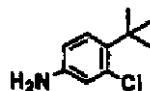
EJEMPLO 13: 2-(4-*tert*-Butil-3-clorofenoxi)-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida13(a): 1-*tert*-Butil-2-cloro-4-nitrobenceno

5

A una suspensión en ácido clórico conc. (10 ml) de 2-*tert*-butil-5-nitroanilina (documento WO 02055501) (1,94 g, 10,0 mmol) se le añadió la solución en H₂O (5 ml) de nitrito sódico (690 mg, 10,0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y después a la mezcla se le añadió la solución en ácido clórico conc. (10 ml) de cloruro de cobre (900 mg, 10,0 mmol) a 70°C. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 20 min y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a presión reducida para formar 1,76 g (rendimiento de 78%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,52 (9H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,6 Hz).

15

13(b): 4-*tert*-Butil-3-cloroanilina

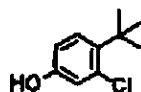
A una solución en ácido acético (7 ml) y ácido clórico conc. (2 ml) de 1-*tert*-butil-2-cloro-4-nitrobenceno (1,67 g, 7,8 mmol) se le añadió polvo de cinc (4,1 g, 62 mmol) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. El polvo de cinc se retiró por filtración y se lavó con H₂O. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y después la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/4 para formar 0,7 g (rendimiento de 48%) del compuesto del título en forma de un aceite pardo.

25

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,43 (9H, s), 3,59 (2H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz).

30

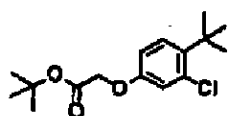
MS (ESI) m/z : 184 [M+H]⁺.

13(c): 4-*tert*-Butil-3-clorofenol

Se disolvió 4-*tert*-butil-3-cloroanilina (690 mg, 3,8 mmol) en ácido sulfúrico 12 M (30 ml) y después se calentó a 90°C. A la solución transparente se le añadieron 5 ml de una solución acuosa de nitrito sódico (776 mg, 11,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió urea hasta que se destruyó el exceso de nitrito sódico (mediante comprobación con papel de ensayo de almidón-yodo). A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de sulfato de cobre y después la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. La capa orgánica resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/4 para formar 0,44 g (rendimiento de 64%) del compuesto del título en forma de un aceite pardo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,44 (9H, s), 5,15 (1H, s a), 6,67 (1H, dd, $J = 2,6, 8,5$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

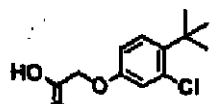
MS (ESI) m/z : 183 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

20 13(d): (4-*tert*-Butil-3-clorofenoxi)acetato de *tert*-butilo

A una solución en acetona (5 ml) de 4-*tert*-butil-3-clorofenol (440 mg, 2,4 mmol) se le añadieron carbonato potásico (994 mg, 7,2 mmol) y bromoacetato de *tert*-butilo (0,7 ml, 4,8 mmol). La mezcla agitada se calentó a reflujo a 65°C durante 14 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/9 para formar 0,83 g (rendimiento de 100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,44 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,48 (2H, s), 6,73 (1H, dd, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

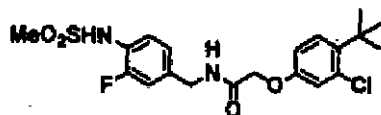
13(e): Ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético



A una solución en cloruro de metileno (3 ml) de (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (820 mg, 2,4 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se sometió a recristalización en hexano-dicloruro de metileno para formar 657 mg (rendimiento de 100%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,45 (9H, s), 4,67 (2H, s), 6,76 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 8,6 Hz).

13(f): 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminolbencil]acetamida

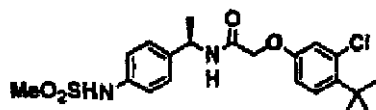


Se mezclaron ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético (194 mg, 0,8 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (168 mg, 1,04 mmol), trietilamina (0,33 ml) e hidrocloreto de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (400 mg, 1,6 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 126 mg (rendimiento de 36%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (9H, s), 3,02 (3H, s), 4,52 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,54 (2H, s), 6,56 (1H, s a), 6,75 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,5 Hz), 6,92 (1H, s a), 6,95 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,09 (2H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,53 (1H, t, *J* = 7,9 Hz).

MS (ESI) *m/z* : 443 [M+H]⁺.

EJEMPLO 14: 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-{[(1*R*)-1-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil]acetamida

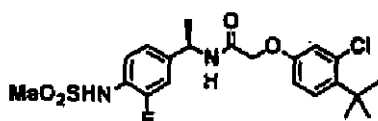


Se trataron ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,50 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (86 mg, 0,53 mmol), trietilamina (0,5 ml) e hidrocloreto de *N*-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]fenil}metanosulfonamida (125 mg, 0,50 mmol, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 1751-1755) mediante el mismo

procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 91 mg (rendimiento de 40%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 2,94 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,97 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 2,6, 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (2H, s, J = 7,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,67 (1H, s a). MS (ESI) m/z: 439 [M + H]⁺, 437 [M - H]⁻

EJEMPLO 15: 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-((1*R*)-1-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)acetamida



10

Se mezclaron ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,50 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (86 mg, 0,53 mmol), trietilamina (0,5 ml) e hidrocloreuro de *N*-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida (134 mg, 0,50 mmol, documento WO 2005003084A1) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 68 mg (rendimiento de 30%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

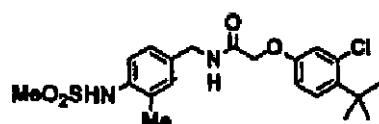
15

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 2,99 (s, 3H), 4,55 (2H, s), 4,99 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,55 (1H, s a).

20

MS (ESI) m/z 457: [M + H]⁺, 455 [M - H]⁻

EJEMPLO 16: 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida



25

Se mezclaron ácido (4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,50 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (86 mg, 0,53 mmol), Et₃N (0,50 ml) e hidrocloreuro de *N*-[4-(aminometil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (125 mg, 0,50 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 2-(4-*terc*butil-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida.

30

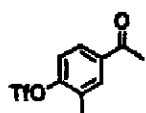
¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (9H, s), 2,26 (3H, s), 2,93 (3H, s), 4,28 (2H,

d, $J = 5,9$ Hz), 4,57 (2H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 2,6, 9,2$ Hz), 7,01-7,08 (3H, m), 7,20 (1H, md, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,64 (1H, m), 9,00 (1H, s a).

MS (ESI) m/z : 439 $[M + H]^+$, 437 $[M - H]^-$

5 EJEMPLO 17: 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-(3-metil-4-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)acetamida

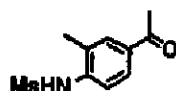
17(a): Trifluorometanosulfonato de 4-acetil-2-metilfenilo



A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (6,0 g, 40 mmol, documento WO 9964415A1) en dicloruro de metileno (100 ml) se le añadieron sucesivamente anhídrido triflico (8,7 ml, 52 mmol) y trietilamina (10 ml). Después de agitarse durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto bruto se extrajo con dicloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de dicloruro de metileno/acetato de etilo (5/1) para formar 9,6 g (rendimiento de 85%) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,45 (3H, s), 2,62 (3H, s), 7,35 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 7,92 (1H, s).

17(b): *N*-(4-Acetil-2-metilfenil)metanosulfonamida

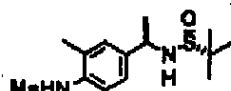


Un tubo de ensayo para microondas se cargó con aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (205 mg, 0,20 mmol), 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (345 mg, 0,60 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-acetil-2-metilfenilo (1,41 g, 5,0 mmol), metanosulfonamida (570 mg, 6,0 mmol), carbonato de cesio (1,63 g, 7,0 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se sometió a radiación de microondas a 120°C con agitación durante 10 minutos. Después, se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para formar un residuo bruto que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano:acetato de etilo (2/1) para dar 390 mg (rendimiento de 34%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,34 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,11 (3H, s), 6,47 (1H, s a), 7,58 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (2H, m).

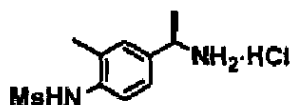
MS (ESI) m/z : 228 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 226 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5 17(c): N-[4-((1R)-1-[(R)-*tert*-Butilsulfinil]amino)etil]-2-metilfenil]metanosulfonamida



- A una solución de etóxido de titanio (IV) (1,32 g, 5,8 mmol) y N-(4-acetil-2-metilfenil)metanosulfonamida (800 mg, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfininamida (423 mg, 3,5 mmol, Advanced Asymmetry). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. Se inactivó con agua y el precipitado blanco resultante se retiró por filtración. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración para retirar el sulfato sódico y la evaporación a presión reducida dieron un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano:acetato de etilo (4/1). El aceite amarillo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se añadió a borohidruro sódico (242 mg, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 5 horas y después se inactivó con metanol. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida para formar 530 mg (rendimiento de 45%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
- MS (ESI): m/z 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 331 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

17(d): Hidrocloruro de N-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilfenil]metanosulfonamida



- A N-[4-((1R)-1-[(R)-*tert*-butilsulfinil]amino)etil]-2-metilfenil]metanosulfonamida (530 mg, 1,60 mmol) se le añadieron cloruro de hidrógeno metanólico al 10% (5,0 ml) y dioxano (5,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico para precipitar el hidrocloruro de amina. Después, el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se recogió para formar 450 mg (cuant.) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

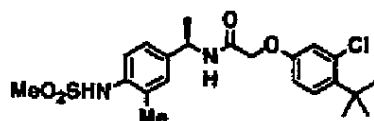
^1H RMN (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,45 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,98 (3H, s), 4,27 (1H,

m), 7,31-7,38 (3H, m).

MS (ESI): m/z 227 [M - H]⁻.

17(e): 2-(4-*tert*-Butil-3-clorofenoxi)-N-((1*R*)-1-(3-metil-

5 4((metilsulfonil)amino)fenil)etil)acetamida



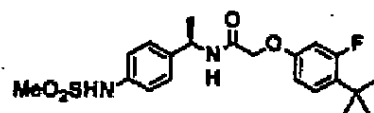
Se mezclaron ácido (4-*tert*-butil-3-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,50 mmol),
cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (86 mg, 0,53 mmol), trietilamina e
hidrocloruro de *N*-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilfenil]metanosulfonamida (132 mg, 0,50
10 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar
71 mg (rendimiento de 32%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 1,40 (9H, s), 2,26 (3H, s),
2,94 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,95 (1H, m), 6,86 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 7,00 (1H, d, *J* =
2,6 Hz), 7,10-7,21 (3H, m), 7,36 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,51 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 9,67 (1H, s
15 a).

MS (ESI) m/z: 453 (M + H)⁺, 451 (M - H)⁻

EJEMPLO 18: 2-(4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-(4-

[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)acetamida

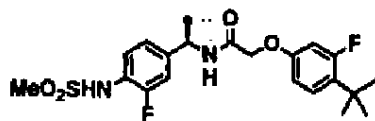


Se mezclaron ácido (4-*tert*-butil-3-fluorofenoxi)acético (135 mg, 0,60 mmol),
cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (102 mg, 0,63 mmol), trietilamina (0,5
ml) e hidrocloruro de *N*-4-[(1*R*)-1-aminoetil]fenil]metanosulfonamida (150 mg, 0,60
mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para
25 formar 94 mg (rendimiento de 37%) del compuesto del título en forma de un sólido
blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 1,43 (9H, s), 1,54 (3H, d, *J* = 7,3 Hz), 3,01 (3H, s), 4,44 (2H, d,
J = 2,6 Hz), 5,19 (1H, m), 6,40 (2H, d, *J* = 12 Hz), 6,65 (1H, d), 7,19 (2H, d, *J* = 8,6 Hz),
7,30 (2H, m).

30 MS (ESI) m/z: 423 [M + H]⁺, 421 [M - H]⁻

**EJEMPLO 19: 2-(4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-(3-fluoro-4-
[(metilsulfonil)aminofenil]etil)acetamida**

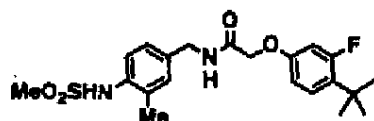


Se mezclaron ácido (4-*tert*-butil-3-fluorofenoxi)acético (153 mg, 0,68 mmol),
5 cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (110 mg, 0,68 mmol), trietilamina (0,5 ml) e hidrocloreto de *N*-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida (183 mg, 0,68 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para formar 64 mg (rendimiento de 21%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 (9H, s), 1,52 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,03 (3H, s), 4,48 (2H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,18 (1H, m), 6,44 (1H, s a), 6,60-6,72 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J = 8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 441 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 439 $[\text{M} - \text{H}]^-$

15 **EJEMPLO 20: 2-(4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)-N-(3-metil-4-
[(metilsulfonil)aminobencil]acetamida**

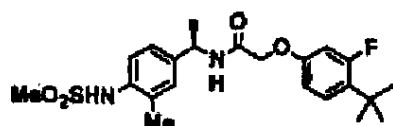


Se mezclaron ácido (4-*tert*-butil-3-fluorofenoxi)acético (339 mg, 1,5 mmol),
hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (518 mg, 2,7 mmol),
20 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol), trietilamina (0,836 ml) e hidrocloreto de *N*-[4-(aminometil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (451 mg, 1,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 105 mg (rendimiento de 17%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,02 (3H, s), 4,50 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,53 (2H, s), 6,14 (1H, s a), 6,58-6,67 (2H, m), 6,58 (1H, s a), 7,13-7,25 (3H, m), 7,40-7,44 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 421 $[\text{M} - \text{H}]^-$

30 **EJEMPLO 21: 2-(4-*tert*-butil-3-fluorofenoxi)-N-((1*R*)-1-(3-metil-4-
[(metilsulfonil)aminofenil]etil)acetamida**

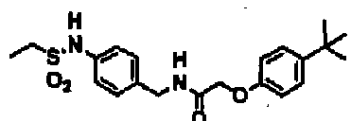


Se mezclaron ácido (4-*tert*-Butil-3-fluorofenoxi)acético (153 mg, 0,68 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (110 mg, 0,68 mmol), trietilamina (0,5 ml) e hidrocloreuro de *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilfenil]metanosulfonamida (180 mg, 0,68 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b) para dar 129 mg (rendimiento de 44%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (9H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,30 (3H, s), 3,02 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 3,3 Hz), 5,17 (1H, m), 6,07 (1H, s a), 6,64 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,40 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 435 [M - H]⁺

EJEMPLO 22: 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-(4-{(etilsulfonil)amino}bencil)acetamida



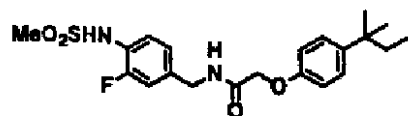
A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) de ácido (4-*tert*-butilfenoxi)acético (330 mg, 1,50 mmol) e hidrocloreuro de *N*-[4-(aminometil)fenil]etanosulfonamida (451 mg, 1,80 mmol, Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46 (14), 3116-3126) se le añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (431 mg, 2,25 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (46 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (506 mg, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 100/1 para formar el compuesto del título. Además, el compuesto del título se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para formar 341 mg (rendimiento de 56%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 270 MHz) δ ppm 1,13-1,21 (3H, m), 1,25 (9H, s), 2,98-3,09 (2H, m),

4,25-4,31 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,85-6,93 (2H, m), 7,10-7,21 (4H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,54-8,62 (1H, m), 9,73 (1H, s a).

MS (ESI) m/z : 405 ($M + H$)⁺, 403 ($M - H$)⁻.

5 EJEMPLO 23: 2-[4-(1,1-Dimetilpropil)fenoxil-N-[3-fluoro-4-((metilsulfonil)amino)bencil]acetamida



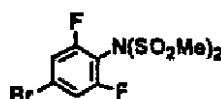
A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) de ácido [4-(1,1-dimetilpropil)fenoxil]acético (330 mg, 1,50 mmol, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 07304710 (1995), 13 pp) e hidrocloreto de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (458 mg, 1,80 mmol) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (431 mg, 2,25 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (607 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 10/1 para formar el compuesto del título. Además, el compuesto del título se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para formar 344 mg (rendimiento de 54%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,56-0,65 (3H, m), 1,21 (6H, s), 1,52-1,65 (2H, m), 2,99 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,53 (2H, s), 6,86-6,94 (2H, m), 7,02-7,17 (2H, m), 7,21-7,35 (3H, m), 8,62-8,71 (1H, m), 9,54 (1H, s a).

MS (ESI) m/z : 423 [$M + H$]⁺, 421 [$M - H$]⁻

30 EJEMPLO 24: 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-N-3,5-difluoro-4-((metilsulfonil)amino)bencil)-acetamida

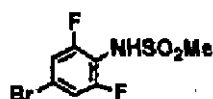
24(a): N-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida



Una mezcla de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (2,62 g, 12,6 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,73 g, 15,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (461 mg, 3,78 mmol) en piridina anhidra (35 ml) se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa 2 M de hidrocloreuro hasta que el pH de la fase acuosa fue de 2, y después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 5/1 para formar 2,20 g (rendimiento de 48%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm 3,55 (6H, s), 7,78-7,85 (2H, m).

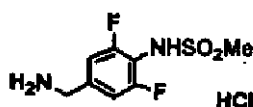
24(b): N-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)metanosulfonamida



Una mezcla de N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (2,20 g, 6,04 mmol) e hidróxido sódico (sedimento) (1,20 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 2 M de hidrocloreuro. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y la solución combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se recristalizó en acetato de etilo y hexano para formar 1,55 g (rendimiento de 90%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm 3,07 (3H, s), 7,56-7,65 (2H, m), 9,62 (1H, s a).

24(c): Hidrocloreuro de N-(4-(aminometil)-2,6-difluorofenil)metanosulfonamida y su sal



Una mezcla de N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)metanosulfonamida (1,48 g, 5,17 mmol), cianuro de cinc (760 mg, 6,47 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (600 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12 ml) se sometió a irradiación de microondas a 110°C con agitación durante 20 min. Después, la mezcla se diluyó con

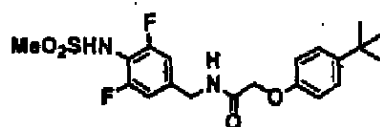
una solución de acetato de etilo y tolueno (8:1) (50 ml) y se lavó con agua. La solución combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 3/2 para formar 1,02 g (rendimiento de 82%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Una mezcla de N-(4-ciano-2,6-difluorofenil)metanosulfonamida (1,01 g, 4,35 mmol) en metanol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y una solución acuosa 12 M de cloruro de hidrógeno (5 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10%-carbono (250 mg) a presión de globo durante 3 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con metanol. Después de que el filtrado y los lavados se evaporasen al vacío, el residuo se recrystalizó en metanol y éter diisopropílico para dar para formar 953 mg (rendimiento de 80%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm 3,07 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 8,81(2H, s a)

MS (ESI) m/z : 235 [M - H]⁺.

24(d): 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-(3,5-difluoro-4-((metilsulfonil)amino)encil)-acetamida



20

A una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) de ácido (4-*tert*-butilfenoxi)acético (330 mg, 1,50 mmol) e hidrocloreuro de N-[4-(aminometil)-2,6-difluorofenil]metanosulfonamida (491 mg, 1,80 mmol) se le añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (431 mg, 2,25 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (607 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 10/1 para formar el compuesto del título. Además, el compuesto del título se recrystalizó en acetato de etilo

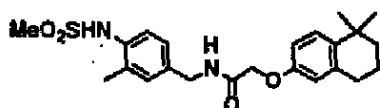
30

y hexano para formar 199 mg (rendimiento de 31%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ ppm 1,25 (9H, s), 3,03 (3H, s), 4,31-4,36 (2H, m), 4,56 (2H, s), 6,86-6,94 (2H, m), 6,98-7,07 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 8,65-8,75 (1H, m), 9,48 (1H, s a)

MS (ESI) m/z : 427 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 425 $[\text{M} - \text{H}]^-$

EJEMPLO 25: 2-[(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxil]-N-[3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil]acetamida

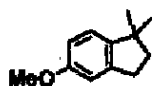


A una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) de ácido [(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxil]acético (351 mg, 1,50 mmol) e hidrocloreto de N-[4-(aminometil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (451 mg, 1,80 mmol) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (431 mg, 2,25 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (607 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 100/1 para formar 352 mg (rendimiento de 55%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,25 (6H, s), 1,60-1,86 (4H, s), 2,30 (3H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,02 (3H, s), 4,47-4,54 (4H, m), 6,57-6,61 (1H, m), 6,70-6,76 (1H, m), 6,93 (1H, s a), 7,10-7,17 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 429 $[\text{M} - \text{H}]^-$

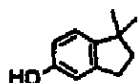
EJEMPLO 26: 2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxil]-N-[3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil]acetamida
26(a): 5-Metoxi-1,1-dimetilindano



A una solución agitada de cloruro de titanio (4,91 g, 25,9 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se le añadió una solución 1,01 M de dimetil cinc tolueno (25,6 ml, 25,9 mmol) a -45°C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -45°C . A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 5-
5 metoxi-1-indanona (2,0 g, 12,3 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a -45°C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). La solución combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el
10 disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 50/1-30/1 para formar 941 mg (rendimiento de 43%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

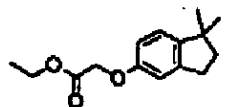
^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (6H, s), 1,88-1,96 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m),
15 3,78 (3H, s), 6,70-6,78 (2H, m), 7,00-7,07 (1H, m)

26(b): 1,1-Dimetilindan-5-ol



A una solución agitada de 5-metoxi-1,1-dimetilindano (941 mg, 5,34 mmol) en
20 diclorometano anhidro (20 ml) se le añadió una solución 1,0 M de tribromuro de boro y diclorometano (10,7 ml, 10,7 mmol) mediante una jeringa a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano. La solución combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el
25 disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar 878 mg del 1,1-dimetilindan-5-ol bruto en forma de un sólido gris.

26(c): [(1,1-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxilacetato de etilo]

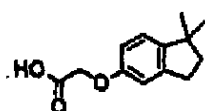


30 A una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% (240 mg, 5,87 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1,1-dimetilindan-5-ol bruto (878 mg) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) a 0°C . Después de

15 minutos a 0°C, a esto se le añadió bromoacetato de etilo (1,16 g, 6,94 mmol) mediante una jeringa a 0°C. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 8/1-6/1 para formar 890 mg (rendimiento de 67% en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm 1,22 (6H, s), 1,26-1,34 (3H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,78-2,88 (2H, m), 4,22-4,32 (2H, m), 4,59 (3H, s), 6,68-6,76 (2H, m), 6,97-7,05 (1H, m)

26(d): Ácido [(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]acético

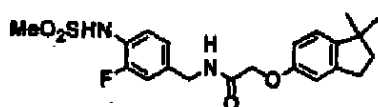


Una mezcla de [(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]acetato de etilo (1,14 g, 4,58 mmol) en etanol (20 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y la solución acuosa se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 2 M de hidrócloruro con refrigeración con hielo. El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío para dar 894 mg (rendimiento de 89%) del compuesto del título en forma de un sólido gris pálido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (6H, s), 1,81-1,89 (2H, m), 2,75-2,83 (2H, m), 4,57 (2H, s), 6,64-6,72 (2H, m), 7,01-7,06 (1H, m)

MS (ESI) m/z :219 [M - H]⁻.

25 26(e): 2-[(1,1-Dimetil-2,3-dihidro-1H-Inden-5-il)oxi]-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida



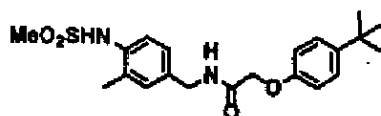
A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) de ácido [(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]acético (330 mg, 1,50 mmol) e hidrócloruro de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (458 mg, 1,80 mmol) se le añadieron hidrócloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (431 mg, 2,25 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (46 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (506 mg, 5,0 mmol) y

la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 40/1-20/1 para formar el compuesto del título. Además, el compuesto del título se recristalizó en acetato de etilo y hexano para formar 283 mg (rendimiento de 45%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (6H, s), 1,89-1,97 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,02 (3H, s), 4,49-4,56 (4H, m), 6,57 (1H, s a), 6,71-6,78 (2H, m), 6,94-7,11 (4H, m), 7,47-7,56 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 421 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 419 $[\text{M} - \text{H}]^-$

EJEMPLO 27: 2-(4-*tert*-Butilfenoxi)-N-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida



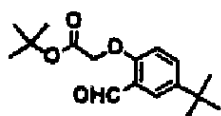
A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (15 ml) de ácido (4-*tert*-butilfenoxi)acético (312 mg, 1,50 mmol) e hidrocloreto de *N*-[4-(aminometil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (451 mg, 1,80 mmol) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (518 mg, 2,70 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (55 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (607 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 100/1 para formar 350 mg (rendimiento de 58%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,30 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,01 (3H, s), 4,47-4,53 (2H, m), 4,55 (2H, s), 6,31 (1H, s a), 6,82-7,00 (3H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 7,30-7,45 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 405 $[M+H]^+$. 403 $[M - H]^-$

EJEMPLO 28: 2-[4-*terc*-Butil-2-(piperidin-1-ilmetil)fenoxil]-*N*-((1*R*)-1-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)acetamida

5 28(a): (4-*terc*-Butil-2-formilfenoxi)acetato de *terc*-butilo

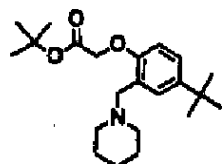


A una solución en acetona/metanol = 9:1 (1,6 ml) de 5-*terc*-butil-2-hidroxibenzaldehído (191 mg, 1,1 mmol), se le añadió carbonato potásico (118 mg, 0,85 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de
10 agitarse durante 10 minutos, se añadió acetato *terc*-butil-bromoacético (0,14 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente y después la solución amarilla resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 10/1 para formar 207 mg (rendimiento
15 de 66%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,63 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,57 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 293 $[M+H]^+$.

20 28(b): [4-*terc*-2-(Piperidina-1-ilmetil)fenoxil]acetato de *terc*-butilo



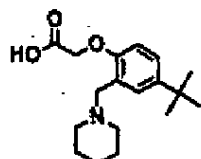
A una solución en metanol (6,6 ml) de (4-*terc*-butil-2-formilfenoxi)acetato de *terc*-butilo (193 mg, 0,66 mmol) se le añadieron piperidina (0,33 ml, 3,3 mmol) y ácido acético (0,10 ml, 1,7 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno.
25 Después de agitarse durante 15 horas, se añadió una porción de borohidruro sódico (37 mg, 0,98 mmol) y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a
30 presión reducida para dar un residuo que se aplicó a TLC preparativa sobre gel de

silíce y se eluyó con hexano/acetato de etilo = 1/1 para formar 81 mg (rendimiento de 34%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,29 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,53-1,62 (6H, m), 2,41-2,48 (4H, m), 3,60 (2H, s), 4,49 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 2,2$, 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

28(c): Ácido [4-*terc*-butil-2-(piperidina-1-ilmetil)fenoxil]acético

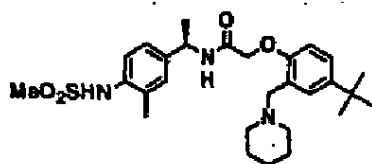


10 A una solución en dicloruro de metileno (2,0 ml) de [4-*terc*-butil-2-(piperidin-1-ilmetil)fenoxil]acetato de *terc*-butilo (75 mg, 0,21 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 15 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,5 mmol). Después de agitarse durante 10 horas más, la mezcla resultante se
15 concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para formar 111 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,29 (9H, s), 1,84-1,98 (6H, m), 2,71-2,86 (4H, m), 3,50 (2H, m), 4,87 (2H, s), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 2,9$, 8,8 Hz).

20 MS (ESI) m/z : 306 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 304 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

28(d): 2-[4-*terc*-Butil-2-(piperidina-1-ilmetil)fenoxil]-*N*-((1*R*)-1-(3-metil-4-(metilsulfonil)aminofenil)etil)acetamida



25

A una solución en dicloruro de metileno (5,0 ml) de ácido [4-*terc*-butil-2-(piperidin-1-ilmetil)fenoxil]acético (111 mg) e hidrocloreto de *N*-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilfenil}metanosulfonamida (97 mg, 0,37 mmol) se le añadió una porción de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (109 mg, 0,57 mmol),

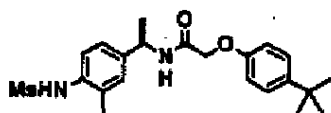
trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con dicloruro de metileno y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida, que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice unido a amino y se eluyó con dicloruro de metileno/metanol = 40/11 para dar un aceite que contenía 4-(dimetilamino)piridina. Este producto bruto se purificó con un gradiente de HPLC de una solución acuosa al 0,05% de formiato amónico/acetonitrilo = de 4/96 a 96/4 para formar 9,1 mg (rendimiento de 5%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (9H, m), 1,34-1,47 (6H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,28-2,46 (4H, m), 2,99 (3H, s), 3,41 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,54 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,55 (2H, s), 5,15-5,28 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,13 (2H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz).

MS (ESI) m/z: 516 [M + H]⁺, 514 [M - H]⁻.

EJEMPLO 29: 2-(4-terc-Butilfenoxi)-N-((1R)-1-(3-metil-4-

[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)acetamida



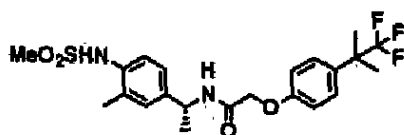
A una solución en tetrahidrofurano (THF) (2,0 ml) de ácido (4-terc-butilfenoxi)acético (140 mg, 0,7 mmol) se le añadió 1,1'-dicarbonildiimidazol (110 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron hidrocloreto de N-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilfenil}metanosulfonamida (180 mg, 0,7 mmol) y trietilamina (0,5 ml). Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, apareció un precipitado blanco. Se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con dicloruro de metileno/acetato de etilo = 1/1 para formar 90 mg (rendimiento de 31%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (9H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,29 (3H, s), 3,02 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,18 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15

165
164

(2H, m), 6,79 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).
MS (ESI) m/z : 419 $[M + H]^+$, 417 $[M - H]^-$.

5 EJEMPLO 30: *N*-((1*R*)-1-(3-Metil-4-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxi]acetamida



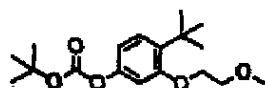
A una solución en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (3 ml) de ácido [4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenoxi]acético (131 mg, 0,5 mmol) e hidrocloreuro de *N*-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilfenil}metanosulfonamida (132 mg, 0,5 mmol) se le añadieron 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (144 mg, 0,75 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) monohidrato (85 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (0,21 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/1 para formar 92 mg (rendimiento de 39%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,51 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 3,02 (3H, s), 4,45-4,56 (2H, m), 5,11-5,21 (1H, m), 6,13 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90-6,94 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,39-7,46 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 473 $[M + H]^+$, 471 $[M - H]^-$

25 EJEMPLO 31: 2-[4-*tert*-Butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxil]-*N*-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminobencil]acetamida

31 (a): 4-*tert*-Butil-3-(2-metoxietoxi)fenilo carbonato de *tert*-butilo



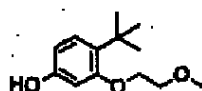
30 A una solución en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) de 4-*tert*-butil-3-hidroxifenil-carbonato de *tert*-butilo (*J. Org. Chem.* 2001, 66, 3435) (266 mg, 1,0 mmol), 2-metoxietanol (83 μl , 1,1 mmol) y trifenilfosfina (275 mg, 1,1 mmol) se le añadió

166
165

azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (165 μ l, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/19 para formar 0,23 g (rendimiento de 71%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,30 (9H, s), 1,56 (9H, s), 3,44 (3H, s), 3,79 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,97-2,11 (2H, m), 6,63 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz).

31(b): 4-*terc*-Butil-3-(2-metoxietoxi)fenol



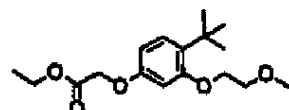
10

A una solución en dicloruro de metileno (3 ml) de 4-*terc*-butil-3-(2-metoxietoxi)fenil-carbonato de *terc*-butilo (792 mg, 2,4 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/3 para formar 0,32 g (rendimiento de 59%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,35 (9H, s), 3,45 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz).

20

31(c): [4-*terc*-Butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]acetato de etilo



A una suspensión en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (68 mg, 1,7 mmol) se le añadió una solución en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) de 4-*terc*-butil-3-(2-metoxietoxi)fenol (320 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió bromoacetato de etilo (190 μ l, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después los productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el

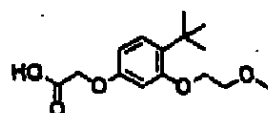
25

30

sulfato sódico, el disolvente se retiró a una presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/9 para formar 0,26 g (rendimiento de 60%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,35 (9H, s), 3,44 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,28 (2H, c_{AB} , $J = 7,2$ Hz), 4,58 (2H, s), 6,34 (1H, dd, $J = 2,5$, 8,6 Hz), 6,54 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).
MS (ESI) m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

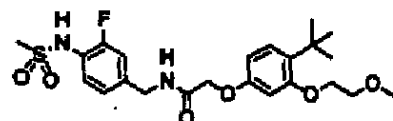
10 31(d): Ácido [4-*tert*-butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]acético



- A una solución en metanol (3 ml) de [4-*tert*-butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]acetato de etilo (260 mg, 0,84 mmol) se le añadió una solución 2 M de hidróxido potásico (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla agitada se calentó a reflujo a 90°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después los productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se sometió a recristalización en hexano para formar 0,24 g (rendimiento de 100%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,36 (9H, s), 3,17 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,37 (1H, dd, $J = 2,8$, 8,6 Hz), 6,54 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).
25 MS (ESI) m/z : 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

31(e): 2-[4-*tert*-Butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]-N-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminobencil]acetamida



- 30 A una solución en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) de ácido [4-*tert*-butil-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]acético (100 mg, 0,35 mmol) se le añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (63

168
+57

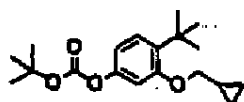
mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidrócloruro de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (99 mg, 0,39 mmol) y trietilamina (150 μ l, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la filtración para separar el disolvente y el precipitado resultante, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 111 para formar 78 mg (rendimiento de 46%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,36 (9H, s), 3,02 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,79 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,08 (2H, t, J = 4,3 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,55 (2H, s), 6,32-6,50 (2H, m), 6,53 (1H, s a), 6,94 (1H, s a), 7,03-7,15 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, t, J = 8,1 Hz).

MS (ESI) m/z : 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 EJEMPLO 32: 2-[4-*terc*-Butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]-N-{3-fluoro-4-[(metilsulfonyl)amino]bencil}acetamida

32(a): 4-*terc*-Butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenil-carbonato de *terc*-butilo



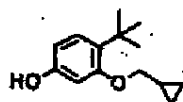
Se trataron 4-*terc*-butil-3-hidroxifenil-carbonato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,6 mmol), ciclopropilmetanol (0,5 ml, 6,2 mmol), trifenilfosfina (1,6 g, 6,2 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (1,0 ml, 6,2 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(a). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 9/1) para formar 1,42 g (rendimiento de 79%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,29-0,39 (2H, m), 0,57-0,70 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,39 (1H, m), 1,55 (9H, s), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (ESI) m/z : 319 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

30

32(b): 4-*terc*-Butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenol

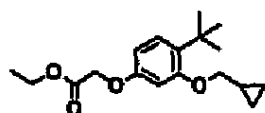


A una solución en dioxano (10 ml) de 4-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenil-carbonato de *terc*-butilo (1,42 g, 4,43 mmol) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano y acetato de etilo (9/1) para formar 0,44 g (rendimiento de 46%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,23-0,39 (2H, m), 0,56-0,69 (2H, m), 1,30 (1H, m), 1,39 (9H, s), 3,77 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,69 (1H, s), 6,30 (1H, dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz), 6,35 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 219 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

32(c): (4-*terc*-Butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]acetato de etilo

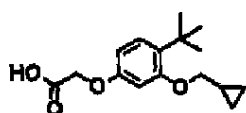


Se trataron 4-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenol (444 mg, 2,0 mmol), hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (68 mg, 1,7 mmol) y bromoacetato de etilo (270 μl , 2,4 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(c). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 9/1) para formar 463 mg (rendimiento de 75%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,25-0,40 (2H, m), 0,55-0,69 (2H, m), 1,30 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,35 (1H, m), 1,37 (9H, s), 3,79 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,28 (2H, C_{AB} , $J = 7,2$ Hz), 4,58 (2H, s), 6,31 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 307 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

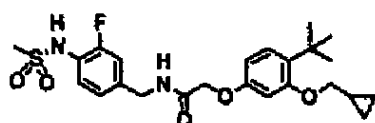
32(d): Ácido [4-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]acético



Se trató [4-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]acetato de etilo (460 mg, 1,5 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(d). El residuo bruto se sometió a recristalización en hexano para formar 357 mg (rendimiento de 85%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0,23-0,40 (2H, m), 0,50-0,73 (2H, m), 1,32 (1H, m), 1,37 (9H, s), 3,78 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 4,63 (2H, s), 6,32 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,4 Hz), 6,47 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,16 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 9,01 (1H, s a).
MS (ESI) *m/z* : 279 [M+H]⁺.

- 10 32(e): 2-[4-*terc*-Butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]-*N*-(3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminobencil]acetamida



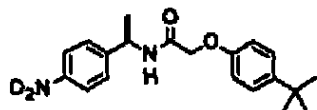
- Se trataron ácido [4-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi]acético (139 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (89 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,2 ml) e hidrocioruro de *N*-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (140 mg, 0,6 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (3/1) para formar 188 mg (rendimiento de 78%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0,29-0,37 (2H, m), 0,59-0,68 (2H, m), 1,31 (1H, m), 1,36 (9H, s), 3,01 (3H, s), 3,77 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 4,50 (2H, d, *J* = 5,9 Hz), 4,53 (2H, s), 6,33-6,42 (2H, m), 6,50 (1H, s a), 6,94 (1H, s a), 7,03-7,10 (2H, m), 7,18 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (1H, t, *J* = 8,6 Hz).
MS (ESI) *m/z* : 479 [M+H]⁺.

25

EJEMPLO 33: 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(4-[(metilsulfonil)aminofenil]etil]acetamida

33(a): 2-(4-*terc*-butilfenoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(4-nitrofenil)etil]acetamida



- 30 Se trataron ácido (4-*terc*-butilfenoxi)acético (202 mg, 1,0 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (170 mg, 1,1 mmol), trietilamina (1,0 ml) e

171
170

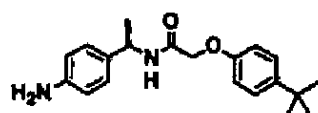
hidrocloruro de (1*R*)-1-(4-nitrofenil)etanamina (208 mg, 1,0 mmol, Aldrich) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano y acetato de etilo (4/1) para formar 360 mg (rendimiento de 100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (9H, s), 1,56 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,51 (2H, d, *J* = 2,0 Hz), 5,27 (1H, m), 6,87 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92 (1H, s a), 7,35 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,18 (2H, d, *J* = 8,6 Hz).

MS (ESI) *m/z* 357 [M + H]⁺, 355 [M - H]⁻

10

33(b): *N*-[(1*R*)-1-(4-Aminofenil)etil]-2-(4-*terc*-butilfenoxi)acetamida



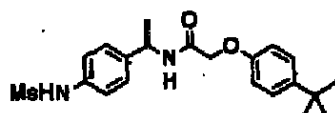
Una mezcla de 2-(4-*terc*-butilfenoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(4-nitrofenil)etil]acetamida (360 mg, 1,0 mmol) y Pd al 10%-C (50 mg) en metanol (10 ml) se agitó a presión de globo de H₂ durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la filtración para retirar el Pd al 10%-C y la evaporación dieron 420 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (9H, s), 1,50 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 3,50 (2H, s a), 4,47 (2H, s), 5,15 (1H, m), 6,81 (1H, s a), 6,76 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,85 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,33 (2H, d, *J* = 8,6 Hz).

MS (ESI) *m/z* 327 [M + H]⁺.

20

33(c): 2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-[(1*R*)-1-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]acetamida



A una solución en piridina (5,0 ml) de *N*-[(1*R*)-1-(4-aminofenil)etil]-2-(4-*terc*-butilfenoxi)acetamida (420 mg, 1,0 mmol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (114 mg, 1,0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 M y después los productos brutos se extrajeron con dicloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el

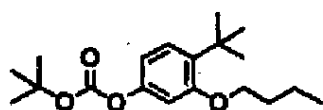
25

30

disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con dicloruro de metileno/acetato de etilo = 1/1 para formar 120 mg (rendimiento de 29%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm 1,30 (9H, s), 1,52 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,00 (3H, s), 4,50 (s, 2H), 5,18 (1H, m), 6,87 (1H, s a), 6,87 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (1H, s a), 7,26 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 7,9$ Hz).
MS (ESI) m/z : 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 403 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

- 10 EJEMPLO 34: 2-(3-Butoxi-4-*terc*-butilfenoxil-*N*-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida
34(a): Carbonato de 3-butoxi-4-*terc*-butilfenil-*terc*-butilo

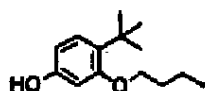


- Se trataron 4-*terc*-butil-3-hidroxifenil-carbonato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,6 mmol),
15 n-butanol (0,5 ml, 5,4 mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 5,0 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (0,78 ml, 5,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(a). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 9/1) para formar 964 mg (rendimiento de 66%) del compuesto del título en forma
20 de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,56 (9H, s), 1,46-1,66, (2H, m), 1,73-1,92 (2H, m), 3,96 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,63-6,73 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).
MS (ESI) m/z : 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25

34(b): 3-Butoxi-4-*terc*-butilfenol



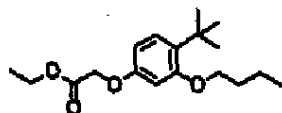
- Se trató carbonato de 3-butoxi-4-*terc*-butilfenil-*terc*-butilo (960 mg, 3,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 32(b). El residuo
30 bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 2/1) para formar 641 mg (rendimiento de 96%) el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (9H, s), 1,46-1,68 (2H, m), 1,73-1,91 (2H, m), 3,94 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,67 (1H, s a), 6,31 (1H, dd, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 6,41 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 221 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5

34(c): (3-Butoxi-4-*terc*-butilfenoxi)acetato de etilo

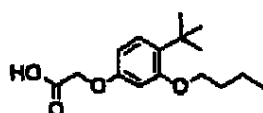


Se trataron 3-butoxi-4-*terc*-butilfenol (640 mg, 2,9 mmol), carbonato potásico (1,2 g, 8,6 mmol) y bromoacetato de etilo (480 μl , 4,3 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33(d). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 4/1) para formar 856 mg (rendimiento de 96%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,99 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,35 (9H, s), 1,45-1,61 (2H, m), 1,73-1,92 (2H, m), 3,95 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,28 (2H, CAB , $J = 7,2$ Hz), 4,59 (2H, s), 6,31 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 309 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 34(d): Ácido (3-butoxi-4-*terc*-butilfenoxi)acético



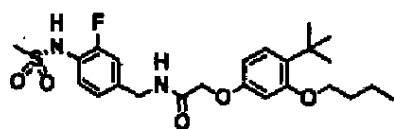
Se trató (3-butoxi-4-*terc*-butilfenoxi)acetato de etilo (855 mg, 2,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(d). El residuo bruto se sometió a recristalización en hexano para formar 485 mg (rendimiento de 63%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,97 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,34 (9H, s), 1,42-1,64 (2H, m), 1,68-1,94 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,58 (2H, s), 6,31 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,52 (1H, s a), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 281 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

34(e): 2-[3-Butoxi-4-*terc*-butilfenoxil]-N-[3-fluoro-4-

[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida

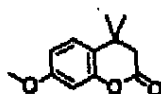
Se trataron ácido (3-butoxi-4-*terc*-butilfenoxi)acético (140 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (105 mg, 0,65 mmol), trietilamina (0,33 ml) e
 5 hidrocloruro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (153 mg, 0,6 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 3/1 a 1/1) para formar 140 mg (rendimiento de 58%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (9H, s), 1,46-1,59 (2H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,94 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,52 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,55 (2H, s), 6,39 (1H, dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,52 (1H, s a), 6,97 (1H, t a, $J = 5,1$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,1$ Hz).

15 MS (ESI) m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 35: 2-[(4,4-Dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxi]-N-[3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida

35(a): 7-Metoxi-4,4-dimetilcroman-2-ona



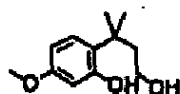
20

Una mezcla de 3-metoxi-fenol (12 g, 96,5 mmol) y ácido sulfúrico conc. (0,5 ml) se calentó a 130°C con agitación y se añadió 3,3-dimetilacrilato de metilo (5,8 g, 51 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la capa orgánica se disolvió en acetato de etilo. La capa
 25 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo / hexano = 1/9 para formar 4,1 g (rendimiento de 39%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,33 (6H, s), 2,61 (2H, s), 3,80 (3H, s), 6,63 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 207 $[M+H]^+$.

35(b): 2-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-5-metoxifenol

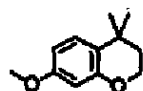


- 5 A una solución en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) de 7-metoxi-4,4-dimetilcroman-2-ona (4,1 g, 19,7 mmol) se le añadió hidruro de litio y aluminio (750 mg, 19,7 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió cuidadosamente H₂O (1 ml) para formar un precipitado blanco. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración para separar el disolvente,
- 10 sulfato de magnesio y el precipitado, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/4 para formar 3,0 g (rendimiento de 76%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,39 (6H, s), 2,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,54 (2H, C_{AB} , J = 4,4 Hz), 3,75 (3H, s), 5,96 (1H, s a), 6,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz).

MS (ESI) m/z : 211 $[M+H]^+$.

35(c): 7-Metoxi-4,4-dimetilcromano



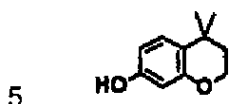
- 20 A una solución en tolueno (30 ml) de 2-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-5-metoxifenol (3,0 g, 14,3 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después los
- 25 productos brutos se extrajeron con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración para separar el disolvente y el sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/1 para formar 2,1 g (rendimiento de 75%) del
- 30 compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,30 (6H, s), 1,81 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,75 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,15

(1H, d, $J = 8,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 193 $[M + H]^+$

35(d): 4,4-Dimetilcroman-7-ol

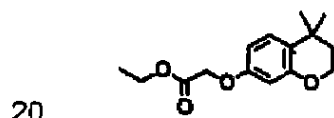


A una solución en cloruro de metileno (3 ml) de 7-metoxi-4,4-dimetilcromano (1,9 g, 9,7 mmol) se le añadió una solución en cloruro de metileno de tribromuro de boro (1 M, 19,4 ml, 19,4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/4 para formar 1,3 g (rendimiento de 75%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,30 (6H, s), 1,80 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,76 (1H, s), 6,29 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,40 (1H, dd, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 179 $[M+H]^+$.

35(e): [(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxil]acetato de etilo



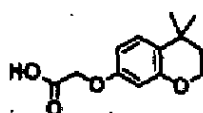
Se trataron 4,4-dimetilcroman-7-ol (1,4 g, 8,0 mmol), carbonato potásico (3,3 g, 24,0 mmol) y bromoacetato de etilo (1,0 ml, 9,2 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33(d). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 19/1 a 4/1) para formar 2,1 g (rendimiento de 98%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,30 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,30 (6H, s), 1,80 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,27 (2H, c_{AB} , $J = 7,4$ Hz), 4,56 (2H, s), 6,32 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,50 (1H, dd, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

30 MS (ESI) m/z : 265 $[M+H]^+$.

35(f): Ácido [(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxil]acético

177
176



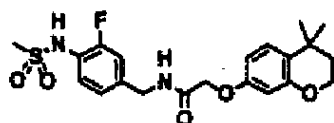
Se trató [(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxi]acetato de etilo (2,1 g, 7,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(d). El residuo bruto se sometió a recristalización en hexano para formar 1,65 g (rendimiento de 89%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,30 (6H, s), 1,81 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,63 (2H, s), 6,35 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

35(q): 2-[(4,4-Dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxi]-N-[3-fluoro-4-[(metilsulfonil)aminolbencil]acetamida

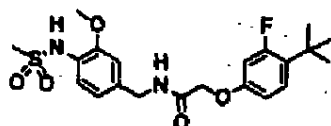


Se trataron ácido [(4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)oxi]acético (118 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (89 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,33 ml) e hidrocloreuro de N-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (140 mg, 0,55 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 3/1 a 1/1) para formar 43 mg (rendimiento de 20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,30 (6H, s), 1,81 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,02 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 4,51 (2H, s), 6,36 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 3,0, 8,8$ Hz), 6,58 (1H, s a), 6,96 (1H, t a, $J = 5,2$ Hz), 7,01-7,12 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 8,1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 454 $[\text{M}-18]^+$.

EJEMPLO 36: 2-(4-terc-Butil-3-fluorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-[(metilsulfonil)aminolbencil]acetamida

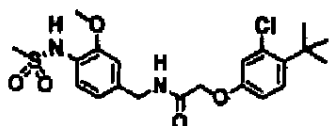
178
177-

Se trataron ácido (4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)acético (113 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (89 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,33 ml) y ácido trifluoroacético de N-[4-(aminometil)-3-metoxifenil]metanosulfonamida (258 mg, 0,75 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 3/1 a 1/1) para formar 43 mg (rendimiento de 20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,34 (9H, s), 2,95 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,53 (2H, s), 6,52-6,68 (2H, m), 6,77 (1H, s a), 6,82 - 6,99 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz).

MS (ESI) m/z : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 37: 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-N-(3-metoxi-4-[(metilsulfonil)amino]bencil)acetamida

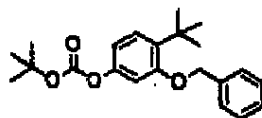


Se trataron ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético (121 mg, 0,5 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CDI) (97 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,33 ml) y ácido N-[4-(aminometil)-3-metoxifenil]metanosulfonamida trifluoroacético (206 mg, 0,6 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2(b). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 3/1 a 1/1) para formar 43 mg (rendimiento de 20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,45 (9H, s), 2,95 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,53 (2H, s), 6,69-6,80 (2H, m), 6,80-6,92 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (ESI) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

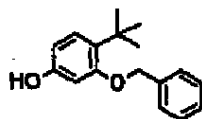
EJEMPLO 38: 2-(4-*terc*-Butil-3-hidroxifenoxi)-N-((1*R*)-1-(3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)acetamida

38(a): Carbonato de 3-(benciloxi)-4-*terc*-butilfenil-*terc*-butilo

A una solución en acetona (100 ml) de 4-*terc*-butil-3-hidroxifenil-carbonato de *terc*-butilo (J. Org. Chem. 2001, 66, 3435) (5,5 g, 20,7 mmol) se le añadieron carbonato
 5 potásico (8,6 g, 63 mmol) y bromuro de bencilo (3,0 ml, 25,0 mmol). La mezcla agitada se calentó a reflujo a 65°C durante 4 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/30 para formar 7,1 g (rendimiento de 96%) del compuesto del título en
 10 forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,37 (9H, s), 1,56 (9H, s), 5,07 (2H, s), 6,64-6,82 (5H, m).

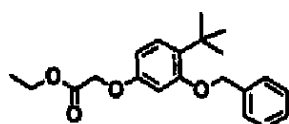
MS (ESI) m/z : 357 [M+H]⁺.

15 38(b): 3-(Benciloxi)-4-*terc*-butilfenol

A una solución en éter dietílico (100 ml) de carbonato de 3-(benciloxi)-4-*terc*-butilfenil-*terc*-butilo (7,1 g, 20 mmol) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,75 g, 20 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.
 20 A la mezcla se le añadió cuidadosamente H₂O (10 ml) para formar un precipitado blanco. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración para separar el disolvente, el sulfato de magnesio y el precipitado, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/6 para
 25 formar 4,9 g (rendimiento de 96%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

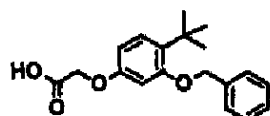
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,36 (9H, s), 4,66 (1H, s), 5,08 (2H, s), 6,35 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,14 (1H, d, 8,6 Hz), 7,28-7,51 (5H, m).

30 38(c): [3-(Benciloxi)-4-*terc*-butilfenoxi]acetato de etilo



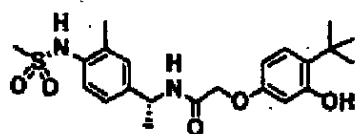
- Se trataron 3-(benciloxi)-4-*tert*-butilfenol (4,9 g, 19,2 mmol), carbonato potásico (8,0 g, 57,6 mmol) y bromoacetato de etilo (2,6 ml, 23,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 13(d). El residuo bruto se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con una mezcla en volumen de hexano y acetato de etilo (de 29/1 a 19/1) para formar 5,6 g (rendimiento de 85%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,31 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (9H, s), 4,28 (2H, C_{AB} , $J = 7,2$ Hz), 4,58 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,36 (1H, dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,30-7,53 (5H, m).
- MS (ESI) m/z : 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

38(d): Ácido [3-(benciloxi)-4-*tert*-butilfenoxil]acético



- Se trató [3-(benciloxi)-4-*tert*-butilfenoxi]acetato de etilo (342 mg, 1,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31(d). El residuo bruto se sometió a recristalización en hexano para formar 251 mg (rendimiento de 80%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- MS (ESI) m/z : 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

38(e): 2-(4-*tert*-Butil-3-hidroxifenoxi)-*N*-((1*R*)-1-(3-metil-4-[(metilsulfonil)aminofenil]etil)acetamida



- A una solución en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) de ácido [3-(benciloxi)-4-*tert*-butilfenoxi]acético (110 mg, 0,35 mmol) se le añadió 1,1'-carbonil-dimidazol (63 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron hidrocloreuro de *N*-[4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilfenil]metanosulfonamida (100 mg, 0,39 mmol) y trietilamina (150 μl , 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración para separar el disolvente y el

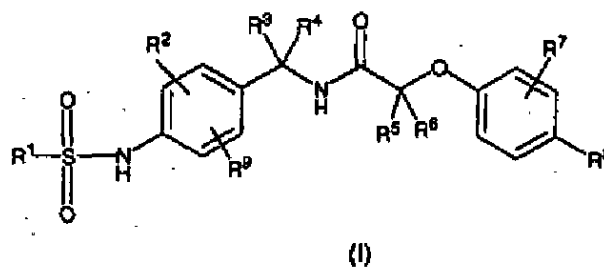
precipitado resultante, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (3 ml). A la mezcla se le añadió hidróxido de paladio (50 mg). En la mezcla se cargó gas hidrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la filtración para
5 separar el disolvente y el catalizador, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo que se aplicó a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano = 1/1 para formar 88 mg (rendimiento de 56%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 1,30 (9H, s), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,26 (3H, s),
10 2,95 (3H, s), 4,41 (2H, c_{AB}, J = 14,5 Hz), 4,96 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06-7,18 (2H, m); 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,00 (1H, s), 9,40 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 435 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



- 5 en la que R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₆); R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆); cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un átomo de halógeno; R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆)
- 10 opcionalmente sustituido con un grupo piperidino, un grupo alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros, un grupo hidroxil-alcoxi (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alquiltio (C₁-C₆), un grupo alquilsulfinilo (C₁-C₆) o un grupo alquilsulfonilo (C₁-C₆); R⁸ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), un
- 15 grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo hidroxil-alcoxi (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆); o R⁷ y R⁸, cuando son adyacentes entre sí, pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-8 miembros, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sin sustituir o
- 20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆) y un grupo hidroxil-alquilo (C₁-C₆); y R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹
- 25 representa un grupo metilo; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆); R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido con un grupo piperidino o un grupo alcoxi (C₁-C₆) sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros; y R⁸ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo halo-
- 30 alquilo (C₁-C₆); o R⁷ y R⁸, cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico

de 5-6 miembros, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_3) o un grupo alcoxi (C_1-C_3); R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^4 representa un átomo de hidrógeno; cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y R^8 representa un grupo alquilo (C_4-C_5) o un grupo halo-alquilo (C_1-C_4); o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5-6 miembros o un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con un grupo piperidino o un grupo alcoxi (C_1-C_6) sustituido con un anillo carbocíclico de 3-7 miembros; y R^8 representa un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman 3,4-dihidro-2H-pirano o ciclopentano sustituido con uno o más grupos metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que: R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; cada uno de R^4 , R^5 y R^6 representa un átomo de hidrógeno; R^9 representa un átomo de hidrógeno; y

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo piperidinmetilo y R^8 representa un grupo terc-butilo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo;

R^7 representa un átomo de cloro y R^8 representa un grupo trifluorometilo;

o R^7 y R^8 , cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman 1,1-dimetilciclopentano.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado entre:
2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-{3-fluoro-4-[(metilsulfonyl)amino]bencil}acetamida;
2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)acetamida;

- 2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-fluoro-4-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
2-(4-*terc*-Butil-3-clorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-metil-4-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
5 2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-fluoro-4-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-metil-4-
10 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
2-[(1,1-Dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]-*N*-{3-fluoro-4-
[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
2-[4-*terc*-Butil-2-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi]-*N*-((1*R*)-1-{3-metil-4-
15 [(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
N((1*R*)-1-{3-Metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-
dimetiletil)fenoxi]acetamida;
2-(4-*terc*-Butilfenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
20 2-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-*N*-{3-metil-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida; y
2-(4-*terc*-Butil-3-hidroxifenoxi)-*N*-((1*R*)-1-{3-metil-4-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)acetamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R²
25 representa un átomo de flúor; cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa un átomo de
hidrógeno; R⁷ representa un átomo de flúor y R⁸ representa un grupo *terc*-butilo; o R⁷ y
R⁸, cuando son adyacentes entre sí, tomados junto con los átomos de carbono a los
que están unidos forman ciclohexano sustituido con uno o más grupos metilo; y R⁹
representa un átomo de hidrógeno.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, seleccionado entre.
2-(4-*terc*-Butil-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida; y
2-[(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi]-*N*-{3-fluoro-4-
[(metilsulfonil)amino]bencil}acetamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.
- 35 9. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.

10 11. Un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un antagonista de VR1.

15 12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad se selecciona entre isquemia cerebral aguda; dolor; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; neuralgia postherpética; neuropatías; neuralgia; neuropatía diabética; neuropatía relacionada con VIH; lesión de nervios; dolor de artritis reumatoide; dolor osteoartrítico; quemaduras; dolor de espalda; dolor visceral; dolor por cáncer; dolor dental; dolor de cabeza; migrañas; síndrome del túnel del carpo; fibromialgia; neuritis; ciática; hipersensibilidad pélvica; dolor pélvico; dolor menstrual; enfermedades de la vejiga tales como incontinencia, trastorno de la micción, cólico renal y cistitis; inflamación tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedad 20 neurodegenerativa tal como apoplejía, dolor después de una apoplejía y esclerosis múltiple; enfermedad pulmonar tal como asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y broncoconstricción; enfermedad gastrointestinal tal como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), disfagia, úlcera, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de 25 Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular; emesis tal como emesis inducida por quimioterapia contra el cáncer; y obesidad.

30 13. Un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad para la que está indicado un antagonista de VR1, que comprende tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

35 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad se selecciona entre isquemia cerebral aguda; dolor; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; neuralgia postherpética; neuropatías; neuralgia; neuropatía diabética; neuropatía relacionada con VIH; lesión de nervios; dolor de artritis

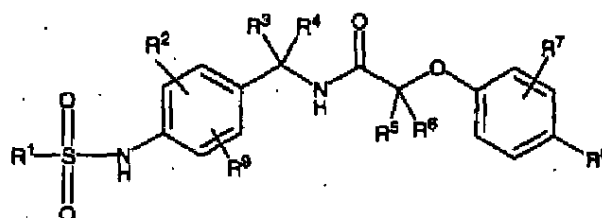
186
185

reumatoide; dolor osteoartrítico; quemaduras; dolor de espalda; dolor visceral; dolor por
cáncer; dolor dental; dolor de cabeza; migrañas; síndrome del túnel del carpo;
fibromialgia; neuritis; ciática; hipersensibilidad pélvica; dolor pélvico; dolor menstrual;
5 enfermedades de la vejiga tales como incontinencia, trastorno de la micción, cólico
renal y cistitis; inflamación tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis;
enfermedad neurodegenerativa tal como apoplejía, dolor después de una apoplejía y
esclerosis múltiple; enfermedad pulmonar tal como asma, tos, enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD) y broncoconstricción; enfermedad gastrointestinal tal como
10 enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), disfagia, úlcera, síndrome del intestino
irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de
Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular; emesis tal como emesis inducida
por quimioterapia contra el cáncer; y obesidad.

15 15. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal
farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en una cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 8, y otro agente farmacológicamente activo.

RESUMEN

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₆); R² representa un átomo de
5 hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo
alcoxi (C₁-C₆); cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo
de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un átomo de halógeno; R⁷ representa un
átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆)
opcionalmente sustituido con un grupo piperidino, un grupo alcoxi (C₁-C₆)
10 opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros, un grupo hidroxilo-
alcoxi (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi
(C₁-C₆), un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alquiltio (C₁-C₆), un grupo alquilsulfinilo
(C₁-C₆) o un grupo alquilsulfonilo (C₁-C₆); R⁸ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), un
grupo halo-alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo hidroxilo-alcoxi (C₁-C₆), un
15 grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆); o R⁷ y R⁸,
cuando son adyacentes entre sí, pueden tomarse junto con los átomos de carbono a
los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-8
miembros, donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está sin sustituir o
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un
20 grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆) y un grupo hidroxilo-
alquilo (C₁-C₆); y R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una
sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de estados de enfermedad
producidos por una sobreactivación del receptor VR1, tales como dolor o similares en
un mamífero. La presente invención también proporciona una composición
25 farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I).

PATENT COOPERATION TREATY

188
187

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To. FULLER, Grover, F., Jr. c/o Drouin, Stéphane Pfizer Global Research and Developm Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ GRANDE BRETAGNE	EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT 23 OCT 2006	PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)
Date of mailing (day/month/year) 18.10.2006		
Applicant's or agent's file reference PC32631A	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2005/003321	International filing date (day/month/year) 31.10.2005	Priority date (day/month/year) 10.11.2004
Applicant PFIZER JAPAN INC. et al		
PASS TO FOREIGN FILING		
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel: +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Cardenas, Claudette Tel: +31 70 340-3370 	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

189
+88

Applicant's or agent's file reference PC32631A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2005/003321		International filing date (day/month/year) 31.10.2005	Priority date (day/month/year) 10.11.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D295/08 C07D311/58 C07C311/08 A61K31/4453 A61K31/353 A61K31/18 A61P25/00				
Applicant PFIZER JAPAN INC. et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 05.01.2006		Date of completion of this report 18.10.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority.  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer BOURGHIDA, E Telephone No. +31 70 340- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003321

190
789

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

191
490
International application No.
PCT/IB2005/003321

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 13-14 with respect of industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

192
191

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003321

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003321

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1.0 Claims 13-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).
- 1.1 For the assessment of the present claims 13-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 2.0 Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/16318 A (PACIFIC CORPORATION; SUH, YOUNG, GER; OH, UH, TAEK; KIM, HEE, DOO; LEE) 28 February 2002 (2002-02-28)

D2: WO 02/16319 A (PACIFIC CORPORATION; SUH, YOUNG, GER; OH, UH, TAEK; KIM, HEE, DOO; LEE) 28 February 2002 (2002-02-28)

D3: WO 2004/035533 A (DIGITAL BIOTECH CO., LTD; LEE, JEE-WOO) 29 April 2004 (2004-04-29)

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/IB2005/003321

194
193

Novelty:

- 2.1 Prior art does not disclose the compounds disclosed in claims 1-15, therefore the subject-matter of claims 1-15 is novel (Article 33(2) PCT).

Inventive Step:

- 3.0 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15, and discloses (the reference in parentheses applying to this document):

- a class of compounds antagonist of vanilloid receptor VR1, and used as analgesic (description pages 1-19; claims 1 and 9).

- 3.1 The present application mainly differs from D1 in that:

- the oxygen atom is separated from the carbonyl group of the amide function, by an optionally substituted methylene chain, whereas in D1, the said oxygen atom, is always directly attached to the said carbonyl group of the said amide function, or an alkylene chain is attached to the said amide group (see example 34-5 page 203, and claim 1)

- 3.2 The problem to be solved by the present application can be regarded as the provision of further compounds antagonists of the vanilloid receptor VR1.

- 3.3 VR1 receptor antagonists disclosed in D2 and D3, also differ from the present application in the group linking the second phenyl ring to the amide group (for D2 see examples 4-1 and 4-2 pages 40, 41, and claim 1, for D3 see compounds 62, 63 page 40 and 43, and claim 1).

Thus, all compounds of D1-D3 contain the N-alkylsulfonylaminobenzyl moiety. In consequence, the prior art teaches that a N-alkylsulfonylaminobenzyl moiety is

195
+974

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003321

important for the activity of a molecule as antagonist of the vanilloid receptor VR1, whereas, the order of the carbonyl group, the alkylene chain, the NH group, and the oxygen atom forming the linker between the two phenyl rings of said compounds can considerably be varied without loss of biological activity.

Thus, it is obvious for the person skilled in the art to prepare new derivatives to be used as VR1 receptor antagonist by doing such variations.

Therefore, the subject-matter of claims 1-15 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

Industrial Applicability:

- 4.0 Claims 1-12, 15 relate to a subject-matter considered to have an industrial applicability, and therefore the subject-matter of claims 1-12, 15 meets the criteria of Article 33(4) PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-046275- -00000-0000
Fecha: 2007-05-09 16:34:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 194

196

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

192

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 46275
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/003321
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

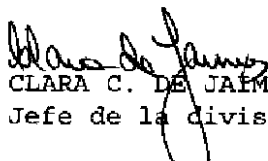
8506

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 13 JUL. 2007.