

BENZAMIDAS SUSTITUIDAS Y MÉTODOS PARA UTILIZARLAS

La presente invención hace referencia a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero y, en particular, hace referencia a inhibidores de canales de sodio (por ejemplo, NAV1.7) útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, tales como dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas a la mediación de los canales de sodio.

10

Los canales de sodio regulados por voltaje, proteínas transmembrana que inician los potenciales de acción en células nerviosas, células musculares y otras células eléctricamente excitables, son componentes necesarios de la sensación, las emociones, los pensamientos y los movimientos normales (Catterall, W.A., *Nature* (2001), Tomo 409, pág. 988-990). Dichos canales consisten en una subunidad alfa muy procesada asociada a subunidades beta auxiliares. La subunidad alfa formadora de poros es suficiente para el funcionamiento de los canales, pero la dependencia del voltaje y la cinética de la regulación de los canales se ve parcialmente modificada por las subunidades beta (Goldin et ál., *Neuron* (2000), Tomo 28, págs. 365-368). El registro electrofisiológico, la purificación bioquímica y la clonación molecular han identificado diez subunidades alfa distintas y cuatro subunidades beta del canal de sodio (Yu, F.H., et ál., *Sci. STKE* (2004), 253; y Yu, F.H.,

15
20
25

et ál., *Neurosci.* (2003), 20:7577-85).

Las marcas de canales de sodio incluyen activación e inactivación rápidas cuando se despolariza el voltaje en la
5 membrana plasmática de una célula excitable (regulación dependiente de voltaje) y la conducción eficaz y selectiva de iones de sodio a través de poros conductores intrínsecos a la estructura de la proteína (Sato, C., et ál., *Nature* (2001), 409:1047-1051). En casos de potenciales de membrana
10 hiperpolarizados o negativos, se cierran los canales de sodio. A continuación de la despolarización de la membrana, los canales de sodio se abren rápidamente y luego se inactivan. Los canales solo conducen corrientes en estado abierto y, una vez que se inactivan, deben volver al estado de reposo, favorecido
15 por la hiperpolarización de membranas, antes de abrirse nuevamente. Los diferentes subtipos de canales de sodio varían en el intervalo de voltaje en el que se activan e inactivan, así como en su cinética de activación e inactivación.

20 Se ha estudiado en forma extensiva la familia de proteínas de canales de sodio y se ha demostrado que participan en diversas funciones corporales vitales. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa que generan cambios importantes en la función y la actividad de los canales,
25 lo que en última instancia puede llevar a afecciones patofisiológicas graves. Los miembros de esta familia de

proteínas se denominan Nav1.x, donde x=1 a 9. Nav1.1 y Nav1.2 se expresan ampliamente en el cerebro (Raymond, C.K., et ál., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para el funcionamiento cerebral normal. Cierta pérdida de mutaciones
5 funcionales en Nav1.1 en humanos genera epilepsia, aparentemente debido a que muchos de dichos canales se expresan en neuronas inhibitoras (Yu, F. H., et ál., *Nat Neurosci* (2006), 9 (9), 1142-9). Por lo tanto, el bloqueo de Nav1.1 en el SNC puede resultar contraproducente, ya que puede producir
10 hiperexcitabilidad. Sin embargo, Nav1.1 también se ve expresada en el sistema nervioso periférico y su bloqueo puede ocasionar actividad analgésica.

Principalmente, la Nav1.3 se expresa en el sistema nervioso
15 central fetal. Se expresa en niveles muy bajos o no se expresa en absoluto en el sistema nervioso periférico, pero su expresión es regulada por aumento en las neuronas sensoriales del asta posterior de la médula de ratas luego de una lesión en el sistema nervioso (Hains, B.D., et ál., *J. Neurosci.*
20 (2003), 23(26):8881-92). Por lo tanto, es un objetivo inducible para el tratamiento del dolor después de las lesiones nerviosas.

Nav1.4 se expresa principalmente en músculos esqueléticos
25 (Raymond, C.K., et ál., op. cit.). Se ha demostrado que las mutaciones en este gen tienen efectos profundos en la función

muscular que incluyen la parálisis (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70).

En su mayoría, Nav1.5 se expresa en miocitos cardíacos (Raymond, C.K., et ál., op. cit.), que incluyen aurículas, ventrículos, nodo sinoauricular, nodo auriculoventricular y fibras Purkinje cardíacas. El rápido aumento del potencial de acción cardíaca y la conducción rápida de impulsos a través del tejido cardíaco se deben a la apertura de Nav1.5. Las anomalías en la función de Nav1.5 pueden producir la generación de una variedad de arritmias cardíacas. Las mutaciones en Nav1.5 humana generan síndromes arrítmicos múltiples que incluyen, por ejemplo, QT3 largo (LQT3, por su sigla en inglés), síndrome de Brugada (BS, por su sigla en inglés), defecto de conducción cardíaca heredado, síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNDS, por su sigla en inglés) y síndrome de muerte súbita infantil (SIDS, por su sigla en inglés) (Liu, H., et ál., *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-9). Se ha empleado terapia con bloqueadores de canales de sodio en forma extensa para tratar arritmias cardíacas.

Nav1.6 es un canal de sodio regulado por voltaje ampliamente distribuido que se encuentra a lo largo de los sistemas nerviosos periférico y central. Se expresa a densidad elevada en los nodos de Ranvier de las neuronas mielinizadas (Caldwell, J.H., et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000), 97(10):

5616-20).

NaV1.7 es un canal de sodio regulado por voltaje sensible a la tetrodotoxina codificado por el gen SCN9A. Se clonó el NaV1.7 humano por primera vez a partir de células neuroendócrinas (Klugbauer, N., et ál., 1995 EMBO J., 14(6): 1084-90) y se clonó NaV1.7 de rata a partir de una línea celular PC12 de feocromocitoma (Toledo-Aral, J. J., et ál., Proc. Natl.Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532) y de ganglios espinales de rata (Sangameswaran, L., et ál., (1997), J. Biol. Chem., 272(23): 14805-9). NaV1.7 se expresa principalmente en el sistema nervioso periférico, en especial en neuronas olfativas y nociceptores y en neuronas simpáticas. Se ha demostrado que la inhibición o el bloqueo de NaV1.7 generan actividad analgésica. La inactivación de la expresión de NaV1.7 en un subconjunto de neuronas sensoriales predominantemente nociceptivas resulta en resistencia al dolor inflamatorio (Nassar, et ál., op. cit.). Asimismo, la pérdida de mutaciones funcionales en humanos genera indiferencia congénita al dolor (CIP, por su sigla en inglés), en la que los individuos tienen resistencia tanto al dolor inflamatorio como al dolor neuropático (Cox, J.J., et ál., Nature (2006);444:894-898; Goldberg, Y.P., et ál., Clin. Genet. (2007);71:311-319). Por el contrario, se ha establecido el aumento de mutaciones funcionales en NaV1.7 en dos afecciones de dolor heredables en humanos: eritromelalgia primaria y dolor rectal familiar (Yang, Y., et ál., J. Med.

Genet. (2004), 41(3):171-4). Además, un polimorfismo de nucleótido simple (R1150W) con efecto muy leve sobre la dependencia de tiempo y voltaje de la regulación del canal tiene amplios efectos en la percepción del dolor (Estacion, M., et ál., 2009. Ann Neurol 66: 862-6; Reimann, F., et ál., Proc Natl Acad Sci U S A (2010), 107: 5148-53). Alrededor del 10 % de los pacientes con una variedad de afecciones de dolor presentan el alelo que confiere mayor sensibilidad al dolor y, por lo tanto, es más probable que respondan al bloqueo de NaV1.7. Debido a que NaV1.7 se expresa tanto en neuronas sensoriales como simpáticas, podría esperarse que la mejor percepción del dolor estuviera acompañada por anomalías cardiovasculares tales como hipertensión, pero no se ha informado correlación. Por lo tanto, tanto el análisis de SNP como de mutaciones de CIP sugiere que las respuestas humanas al dolor son más sensibles a cambios en las corrientes de NaV1.7 que las perturbaciones de la función autonómica.

NaV1.8 se expresa principalmente en ganglios sensoriales del sistema nervioso periférico, tales como los ganglios espinales (Raymond, C.K., et ál., op. cit.). No existen mutaciones humanas identificadas de NaV1.8 que produzcan respuestas alteradas al dolor. NaV1.8 difiere de la mayoría de las NaV neuronales en que no es sensible al bloqueo por tetrodotoxina. Por lo tanto, es posible aislar la corriente transportada por dicho canal con tetrodotoxina. Estos estudios han demostrado

que una parte considerable de la corriente de sodio total es NaV1.8 en algunas neuronas de ganglios espinales (Blair, N.T., et ál., *J Neurosci* (2002), 22: 10277-90). El silenciamiento de NaV1.8 en ratas se logró mediante el uso de ADN antisentido o
5 ARN interferente pequeño y se logró la inversión prácticamente completa del dolor neuropático en los modelos de lesión por constricción crónica y ligadura del nervio espinal (Dong, X.W., et ál., *Neuroscience* (2007), 146: 812-21; Lai J., et ál. Pain (2002), 95: 143-52). Por lo tanto, se considera que NaV1.8 es
10 un objetivo prometedor para los agentes analgésicos con base en la distribución limitada en tejidos de esta isoforma de NaV y la actividad analgésica producida por el silenciamiento de la expresión de canales.

15 NaV1.9 también es un canal de sodio insensible a tetrodotoxina expresado principalmente en neuronas de los ganglios espinales (Dib-Hajj, S.D., et ál. (véase Dib-Hajj, S.D., et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8). También se expresa en neuronas entéricas, especialmente en el plexo mientérico
20 (Rugiero, F., et ál., *J Neurosci* (2003), 23: 2715-25). La distribución limitada en tejidos de esta isoforma de NaV sugiere que podría ser un objetivo útil para agentes analgésicos (Lai, J., et ál., op. cit.; Wood, J.N., et ál., op. cit.; Chung, J.M., et ál., op. cit.). La inactivación de NaV1.9
25 genera resistencia a algunas formas de dolor inflamatorio (Amaya, F., et ál., *J Neurosci* (2006), 26: 12852-60; Priest,

B.T., et ál., *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005), 102: 9382-7).

Las proteínas de esta familia estrechamente relacionada son reconocidas hace tiempo como objetivos para intervención
5 terapéutica. Los canales de sodio son seleccionados como objetivo por un conjunto de agentes farmacológicos diferentes. Estos incluyen neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestesia local (England, S., et ál., *Future Med Chem* (2010), 2: 775-90; Termin, A., et ál., *Annual Reports in Medicinal*
10 *Chemistry* (2008), 43: 43-60). Todos los agentes farmacológicos actuales que actúan sobre los canales de sodio tienen sitios receptores en las subunidades alfa. Se han identificado al menos seis sitios receptores distintos para neurotoxinas y 1 sitio receptor para anestésicos locales y fármacos
15 relacionados (Cestèle, S., et ál., *Biochimie* (2000), Tomo 82, págs. 883-892).

Los bloqueadores de canales de sodio de moléculas pequeñas o los anestésicos locales y los fármacos antiarrítmicos y
20 antiepilépticos relacionados interactúan con sitios receptores superpuestos ubicados en la cavidad interna del poro del canal de sodio (Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13-25). Los residuos de aminoácidos en los segmentos S6 de al menos tres de los cuatro dominios contribuyen a este sitio receptor de
25 fármacos complejo donde el segmento IVS6 desempeña el papel dominante. Estas regiones se encuentran muy conservadas y, por

ello, la mayoría de los bloqueadores de canales de sodio conocidos hasta el momento interactúan con potencia similar con todos los subtipos de canales. No obstante, ha sido posible producir bloqueadores de canales de sodio con selectividad
5 terapéutica y una ventana terapéutica suficiente para el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, lamotrignina, fentoína y carbamazepina) y determinadas arritmias cardíacas (por ejemplo, lignocaína, tocainida y mexiletina). Sin embargo, la potencia y el índice terapéutico de dichos
10 bloqueadores no es óptimo y ello limita la utilidad de dichos compuestos en una variedad de áreas terapéuticas en las que resultaría ideal un bloqueador de los canales de sodio.

Se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de sodio
15 son útiles para el tratamiento del dolor, incluso de dolor agudo, crónico, inflamatorio y/o neuropático (véase, por ejemplo, Wood, J.N., et ál., J. Neurobiol. (2004), 61(1), 55-71. La evidencia preclínica demuestra que los bloqueadores de canales de sodio pueden suprimir la activación neuronal en
20 neuronas sensoriales centrales y periféricas, y son consideradas útiles para aliviar el dolor a través de dicho mecanismo. En algunos casos, la activación anormal o ectópica puede originarse en neuronas dañadas o sensibilizadas de otra forma. Por ejemplo, se ha demostrado que los canales de sodio
25 pueden acumularse en nervios periféricos en sitios con daños axonales y pueden actuar como generadores de activación

ectópica (Devor et ál., J. Neurosci. (1993), 132:1976). También se han demostrado cambios en la excitabilidad y la expresión de los canales de sodio en modelos animales de dolor inflamatorio en los que el tratamiento con materiales proinflamatorios (CFA, Carragenano) promovió las conductas relacionadas al dolor y se vinculó con el aumento de expresión de las subunidades de canales de sodio (Gould et ál., Brain Res., (1999), 824(2) 296-99; Black et ál., Pain (2004), 108(3): 237-47). Por lo tanto, las alteraciones en el nivel de expresión o de distribución de canales de sodio pueden influir en gran medida en las conductas relativas al dolor y la excitabilidad neuronal.

Las infusiones controladas de lidocaína, un bloqueador de canales de sodio conocido, indican que el fármaco es eficaz contra el dolor neuropático, pero tiene un índice terapéutico estrecho. De manera similar, el anestésico local disponible de forma oral, mexiletina, tiene efectos secundarios que limitan la dosis (Wallace, M.S., et ál., Reg. Anesth. Pain Med. (2000), 25: 459-67). El descubrimiento de fármacos que seleccionan como objetivo los canales de sodio regulados por voltaje ha hecho gran énfasis en estrategias para mejorar el índice terapéutico. Una de las estrategias principales es la identificación de bloqueadores de canales de sodio selectivos diseñados para bloquear en forma preferencial Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 y/o Nav1.3. Estas son las isoformas de canales de sodio

preferentemente expresadas en neuronas sensoriales y no es probable que participen de la generación de efectos secundarios que limiten la dosis. Por ejemplo, se piensa que es posible que el bloqueo de NaV1.5 sea arritmogénico, por lo que la selectividad de un bloqueador de sodio contra NaV1.5 es considerada muy deseable. Adicionalmente, se han identificado cerca de 700 mutaciones del gen SCN1A que codifica NaV1.1 en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI, por su sigla en inglés), lo que lo hace el gen mutado más común en la epilepsia humana. La mitad de estas mutaciones genera que se trunquen las proteínas (Meisler, M.H ., et ál., The Journal of Physiology (2010), 588: 1841-8). Por lo tanto, también es deseable la selectividad de un bloqueador de canales de sodio contra NaV1.1.

15

Además de las estrategias para identificar los bloqueadores de canales de sodio selectivos, existe una estrategia continua de identificación de agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor neuropático. El tratamiento de síntomas de dolor neuropático con medicaciones originalmente aprobadas como anticonvulsivos, tales como gabapentina y, más actualmente, pregabalina, ha tenido cierto grado de éxito. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático ha tenido éxito generalmente limitado por una variedad de razones: sedación, especialmente por fármacos desarrollados en primer lugar como anticonvulsivos o antidepresivos, adicción o taquifilaxia,

25

especialmente por opiáceos, o falta de eficacia, especialmente en el caso de agentes antiinflamatorios y AINE. Por consiguiente, aún es necesario explorar modalidades de tratamiento novedosas para el dolor neuropático, el que
5 incluye, de modo no taxativo, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética, dolor lumbar crónico, dolor del miembro fantasma y dolor ocasionado por cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

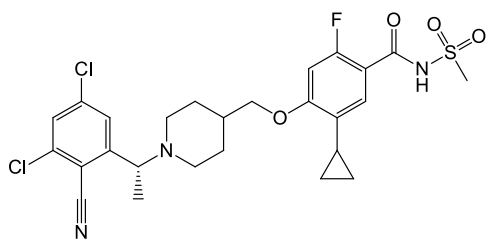
10

Actualmente existe una cantidad limitada de bloqueadores de canales de sodio de uso clínico para el tratamiento de dolor con mínimos efectos secundarios perjudiciales. También existe una necesidad médica no satisfecha de tratar el dolor
15 neuropático y otros estados patológicos asociados a los canales de sodio en forma eficaz y sin efectos secundarios perjudiciales debidos al bloqueo de los canales de sodio no involucrados en la nocicepción. La presente invención proporciona métodos para satisfacer estas necesidades
20 críticas.

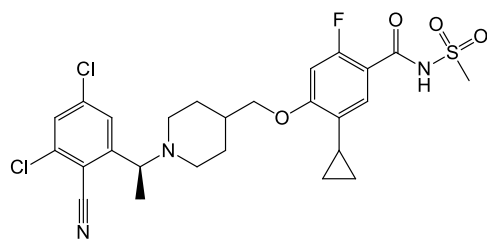
COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos
25 novedosos que se seleccionan del grupo que consiste en:

5

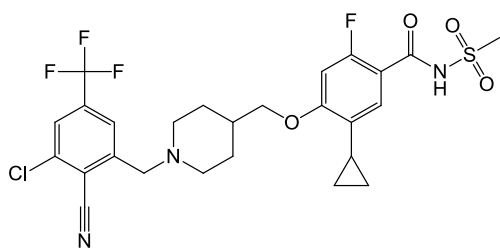


,

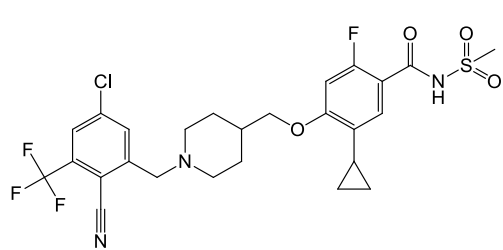


,

10



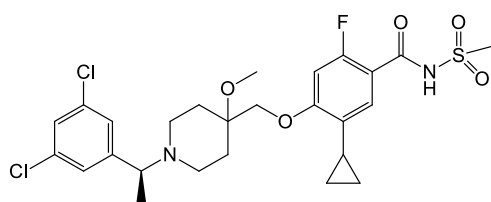
,



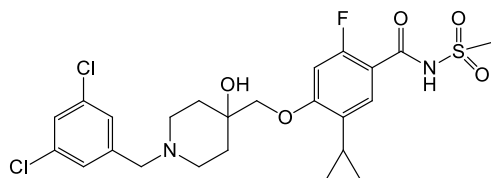
15

20

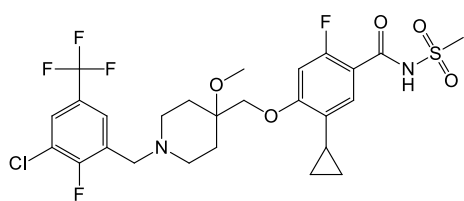
25



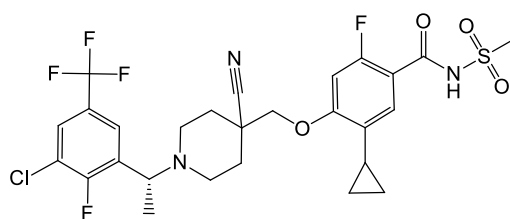
5



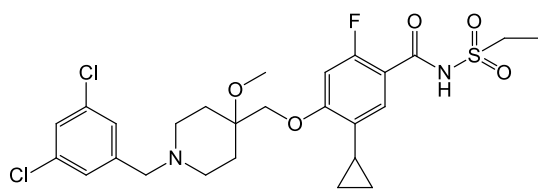
10



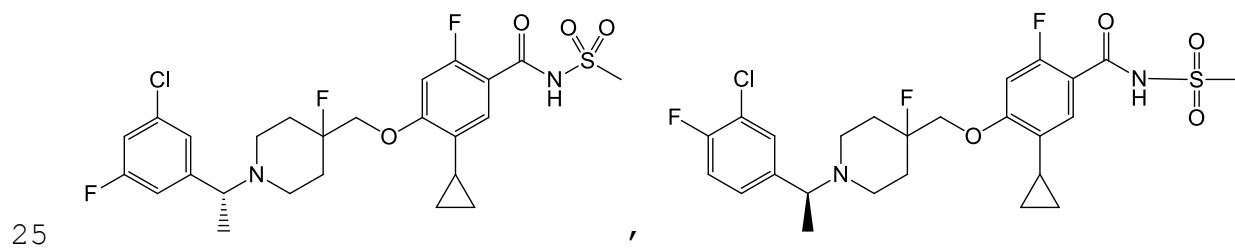
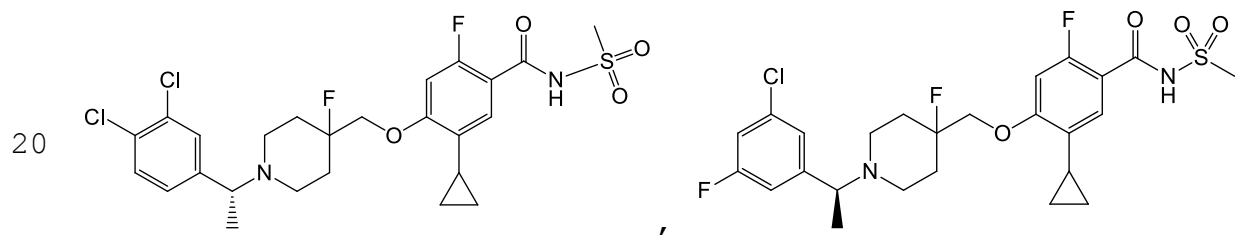
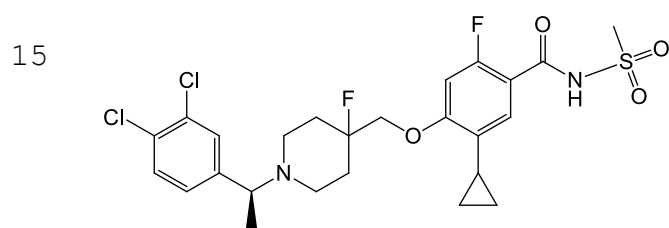
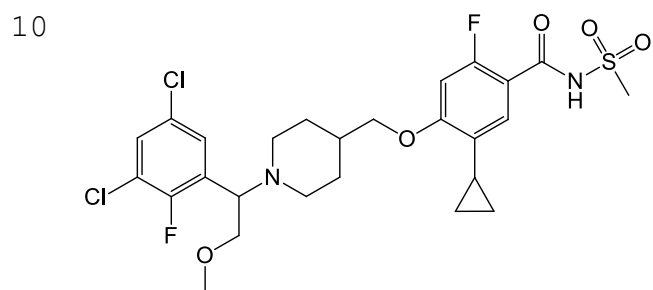
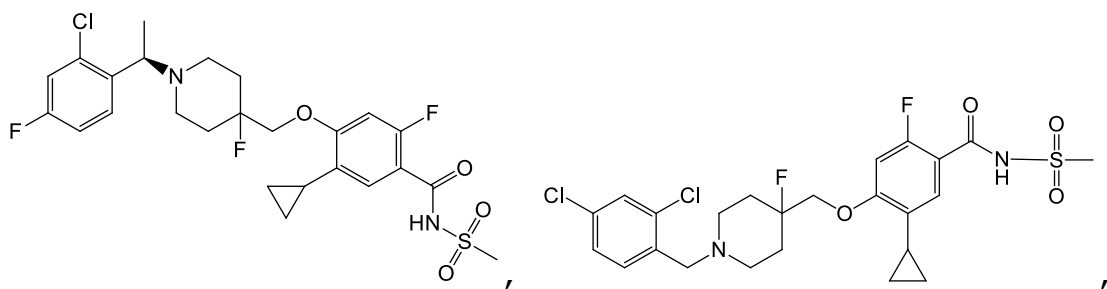
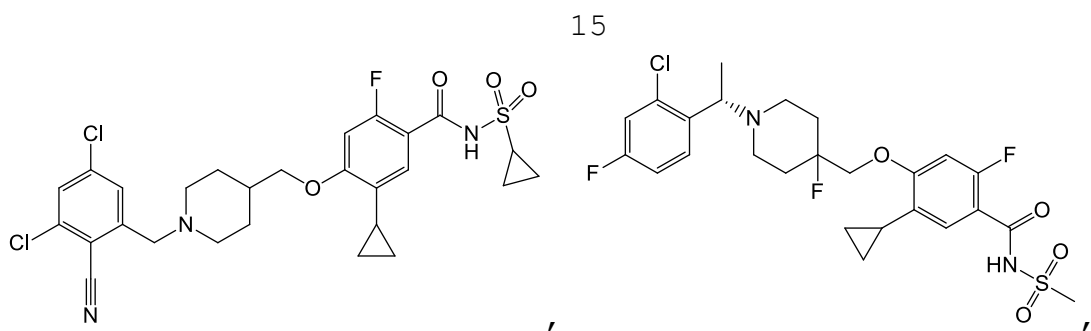
15



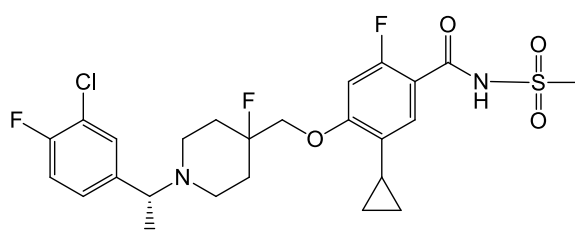
20



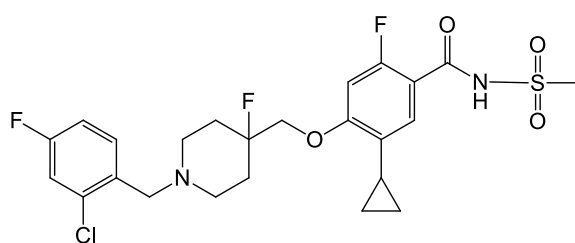
25



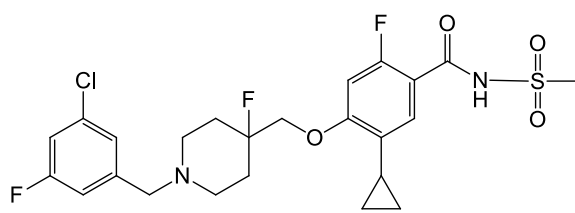
5



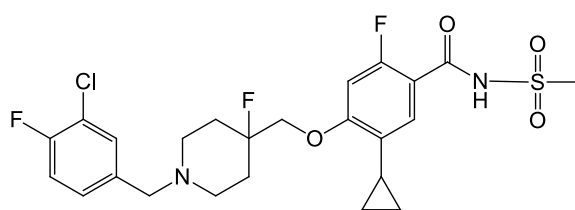
10



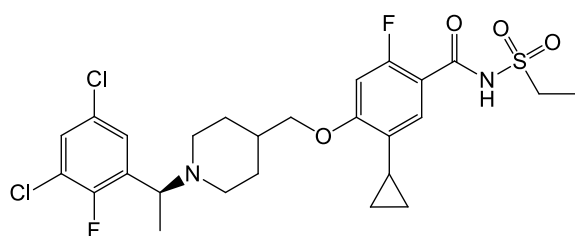
15



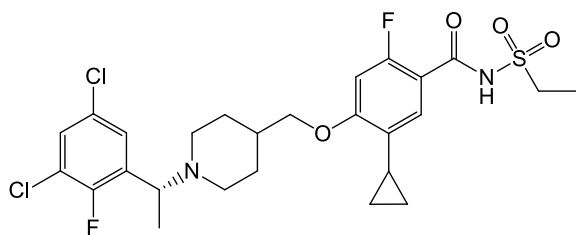
20



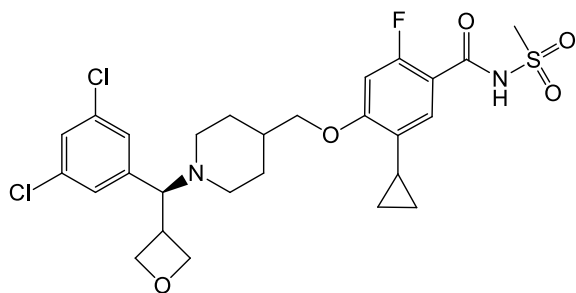
25



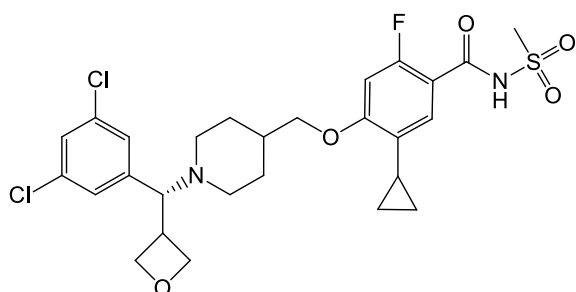
17



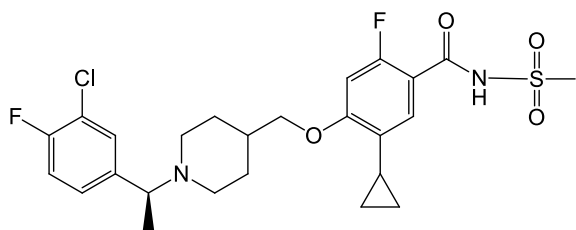
5



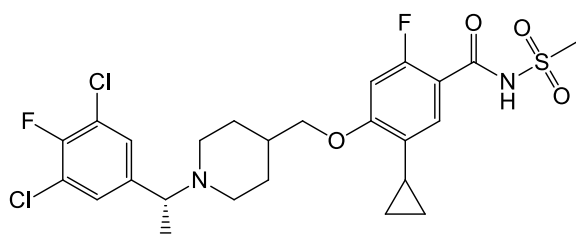
10



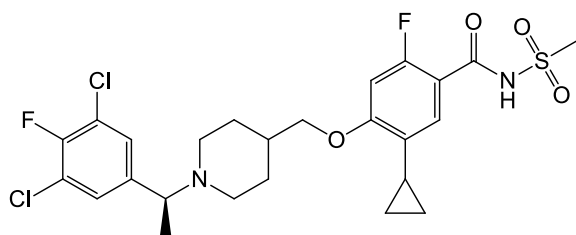
15

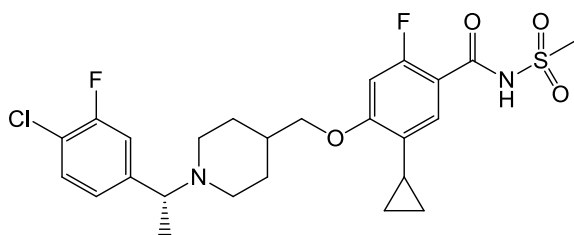


20

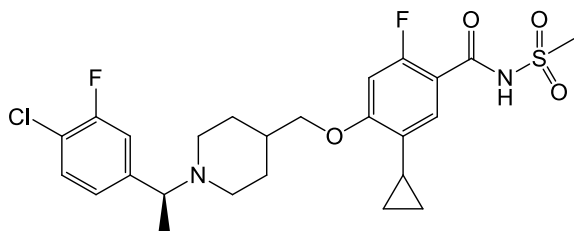


25





y



,

10 y sales de estos.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-40 y las bases libres y sales de estos.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección en un mamífero seleccionada del grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas, así como combinaciones de estas, en el que el método comprende administrarle al mamífero que lo

25

necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto de la presente invención, dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor posquirúrgico, dolor de parto, dolor de trabajo de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerativa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, migraña, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, dolor dental, lesión de nervios periféricos o una combinación de estos. En otro aspecto de la presente invención, dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado al VIH, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, *eudinia*, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes miasténicos, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con la toxina del

canal de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones
5 isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neurológico, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método
10 para tratar el dolor en un mamífero mediante la inhibición del flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en el mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir el flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero, donde el
20 método comprende poner en contacto la célula con un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método
25 para tratar el prurito en un mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método
5 para tratar el cáncer en un mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar, pero no prevenir, el dolor en un mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En otro aspecto de la presente invención, el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor posquirúrgico, dolor de parto, dolor de trabajo de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerativa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, migraña, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, dolor dental, lesión de nervios periféricos o una combinación de estos. En
20 otro aspecto de la presente invención, el dolor asociado con una enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste

en VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, *eudynia*, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM),
5 esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndrome miasténico, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, hipotiroidismo,
10 depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de piernas inquietas, arritmias, fibromialgia,
15 neuroprotección en condiciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neurológico, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método
20 para tratar, pero no prevenir, el dolor agudo o dolor crónico en un mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método

para tratar, pero no prevenir, el dolor neuropático o dolor inflamatorio en un mamífero, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis del dolor, depresión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria o enfermedad psiquiátrica, o combinaciones de estos, en un animal, donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se seleccionan del grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas o una combinación de estas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto tal como se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos

que se seleccionan del grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas o una combinación de estas.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona la invención tal como se describe en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10 Definiciones

Tal como se usa en la presente, el término "quiral" hace referencia a moléculas que contienen la propiedad de no ser superponibles a sus imágenes especulares y el término "aquiral"

15 hace referencia a moléculas que son superponibles a sus imágenes especulares.

Tal como se usa en la presente, el término "estereoisómeros" hace referencia a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a la disposición

20 espacial de los átomos o grupos.

Tal como se usa en la presente, una línea curva (~) que intersecta un enlace en una estructura química indica el punto de unión del enlace al que intersecta la línea curva en la

25 estructura química con el resto de una molécula.

Tal como se usa en la presente, la expresión "enlazado a C" significa que el grupo descrito por el término se encuentra unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

Tal como se usa en la presente, la expresión "enlazado a N" significa que el grupo descrito por el término se encuentra unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

"Diastereómero" hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de otra. Los diastereómeros difieren en sus propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Es posible separar mezclas de diastereómeros mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las convenciones y definiciones estereoquímicas que se utilizan en la presente siguen, en líneas generales, lo

planteado por S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y por Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los

5 compuestos de la invención pueden contener centros quirales o asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que formen parte de la presente invención todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, los que incluyen de modo no taxativo

10 diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de estos, tales como mezclas racémicas. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se

15 utilizan los prefijos *D* y *L* o *R* y *S* para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Se utilizan los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) para designar el signo de la rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, y (-) o *l* significan que el compuesto es levorrotatorio. Un

20 compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo que son imágenes especulares entre sí. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero y, a menudo, se hace referencia a una mezcla de

25 dichos isómeros como una mezcla enantiomérica. Se hace referencia a una mezcla 50:50 de enantiómeros como mezcla

racémica o racemato, y esta puede surgir cuando una reacción o proceso químico no es estereoselectiva o estereoespecífica. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas sin actividad óptica.

Cuando un enlace de una fórmula del compuesto de la presente se dibuja de forma no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al cual se acopla el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. Cuando un enlace de una fórmula del compuesto de la presente se dibuja de una forma estereoquímica definida (por ejemplo, negrita, cuña en negrita, punteada o cuña punteada), debe entenderse que el átomo al cual se acopla el enlace estereoquímico se enriquece con el estereoisómero absoluto que se representa a menos que se indique lo contrario. En una modalidad, el compuesto puede ser al menos 51 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al menos 80 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al menos 90 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al menos 95 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al menos 97 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al menos 98 % del estereoisómero absoluto representado. En otra modalidad, el compuesto puede ser al

menos 99 % del estereoisómero absoluto representado.

Tal como se usa en la presente, las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" hacen referencia a isómeros estructurales de energías diferentes que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones cetoenólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por medio de la reorganización de algunos de sus electrones de enlace.

Tal como se usa en la presente, el término "solvato" hace referencia a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, de modo no taxativo, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" hace referencia al complejo en el que la molécula del solvente es agua.

Tal como se usa en la presente, la expresión "grupo protector" hace referencia a un sustituyente usualmente empleado para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un

sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad del amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" hace referencia a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad del hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" hace referencia a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad del carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo usuales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos de protección y su uso, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4^{ta} edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

20

Tal como se usa en la presente, el término "mamífero" incluye, de modo no taxativo, humanos, ratones, ratas, cobayos, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

25 Tal como se usa en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los

compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, de acuerdo con los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención

5 contienen funcionalidades relativamente ácidas, es posible obtener sales de adición de bases a través del contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas

10 farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y

15 terciarias, lo que incluye aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,

20 etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25 Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales

de adición de ácido a través del contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente
5 aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, hidriódico o ácidos de fósforo y similares, así como sales
10 derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico y similares. También se incluyen sales de
15 aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galacturónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et ál., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la
20 presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse a
25 través del contacto de la sal con una base o ácido y al aislar el compuesto original de la forma convencional. La forma

original del compuesto difiere de las diversas formas de sales en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma original del compuesto a los efectos
5 de la presente invención.

Además de las formas salinas, la presente invención proporciona compuestos en forma de profármaco. Tal como se usa en la presente, "profármaco" hace referencia a los compuestos que
10 experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. De manera adicional, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención con métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por
15 ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se los coloca en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

20 Los profármacos de la invención incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de un compuesto de la
25 presente invención. Los residuos aminoácidos incluyen, de modo no taxativo, los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente

designados por símbolos de tres letras y también fosfoserina,
 fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina,
 hidroxilisina, demosina, isodemosina,
 gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido
 5 octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina,
 ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido
 gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina,
 metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina,
 10 propargilglicina, sarcosina, metioninsulfona y
 terc-butilglicina.

También están comprendidos tipos adicionales de profármacos.
 Por ejemplo, es posible derivar un grupo carboxilo libre de un
 15 compuesto de la invención como una amida o alquiléster. Como
 otro ejemplo, los compuestos de la presente invención que
 comprenden grupos hidroxilo libres pueden ser derivados como
 profármacos mediante la conversión del grupo hidroxilo en un
 grupo tal como, de modo no taxativo, un grupo éster fosfato,
 20 hemisuccinato, dimetilaminoacetato o
 fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se plantea en Fleisher,
 D. et ál., (1996) "Improved oral drug delivery: solubility
 limitations overcome by the use of prodrugs" *Advanced Drug
 Delivery Reviews*, 19:115. También se incluyen los profármacos
 25 de carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como los profármacos
 de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de

grupos hidroxilo. La derivación de grupos hidroxilo, como ésteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en la que el grupo acilo puede ser un alquiléster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, de modo no taxativo, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o en la que el grupo acilo es un éster del aminoácido, como se describió anteriormente, también está comprendida. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., (1996), 39:10. Ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_{1-6}), 1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, alkoxycarboniloximetilo (C_{1-6}), N-alkoxycarbonilaminometilo (C_{1-6}), succinoilo, alcanoil (C_{1-6}), alfa-aminoalcanoil (C_{1-4}), arilacilo y alfa-aminoacilo o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, donde dicho grupo alfa-aminoacilo es independientemente seleccionado de los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O\text{-alquil}(C_{1-6}))_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Por ejemplo, se pueden ver ejemplos adicionales de derivados de profármacos en a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, tomo 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, et ál. (Academic Press,

1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);
5 d) H. Bundgaard, et ál., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et ál., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante referencia.

10 Adicionalmente, la presente invención proporciona metabolitos de compuestos de la invención. Tal como se usa en la presente, un "metabolito" hace referencia a un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal de este. Tales productos pueden ser el
15 resultado, por ejemplo, de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares del compuesto administrado.

Por lo general, los productos metabolitos son identificados al
20 preparar un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrarlo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobayo, mono o a un hombre, lo que permite tiempo suficiente para que el
25 metabolismo transcurra (normalmente, de alrededor de 30 segundos a 30 horas), y aislar sus productos de conversión de

la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos es llevado a cabo en la misma forma que los ensayos de metabolismo de fármaco convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de metabolitos, siempre que no se encuentren de otra forma in vivo, resultan útiles en ensayos de diagnóstico de dosis terapéuticas de los compuestos de la invención.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que queden comprendidas por el alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles. Se

pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) estén comprendidos por el alcance de la presente invención.

5

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes de la presente
10 invención marcadas isotópicamente que son idénticas a las enumeradas en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa predominante que normalmente se encuentran en la
15 naturaleza para dicho átomo. El alcance de los compuestos de la presente invención y sus usos contempla todos los isótopos de cualquier elemento o átomo particular, tal como se especificó. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de
20 hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos de la presente invención marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H o ^{14}C) resultan útiles
25 en los ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en el tejido. Los isótopos tritiados (^3H) y con carbono 14 (^{14}C)

son útiles por su facilidad de preparación y detección. Una sustitución adicional con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas que se producen a partir de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o disminución de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente pueden prepararse, generalmente, conforme a procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación de la presente mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Los términos "tratar" y "tratamiento" hacen referencia a tratamiento terapéutico y/o tratamiento profiláctico o a medidas preventivas que tienen como objetivo prevenir o enlentecer (reducir) un trastorno o cambio fisiológico no deseado, tal como, por ejemplo, el desarrollo o la evolución del cáncer. A los efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, de modo no taxativo, el alivio de los síntomas, la reducción del alcance de la enfermedad o trastorno, la estabilización del estado de

la enfermedad (es decir, no empeoramiento), el retraso o desaceleración de la evolución de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad o trastorno y la remisión (parcial o total), ya sea detectable o no detectable.

5 "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia, en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Aquellos que necesitan el tratamiento incluyen tanto a quienes ya presentan la afección o el trastorno, como a quienes son propensos a presentar la
10 afección o el trastorno o aquellos en los que deben prevenirse la afección o el trastorno.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" hacen referencia a una cantidad de un compuesto de la
15 presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más
20 síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en la presente. En el caso de terapias contra el cáncer, la eficacia puede ser medida, por ejemplo, a través de la evaluación del transcurso de tiempo hasta la evolución de la enfermedad (TTP, por su sigla en inglés) y/o la determinación de la tasa de respuesta (RR, por su sigla en inglés).

25

El término "biodisponibilidad" hace referencia a la

disponibilidad sistémica (es decir, a nivel
sanguíneo/plasmático) de una cantidad determinada del fármaco
que se administra a un paciente. "Biodisponibilidad" es un
término absoluto que indica la medida tanto del tiempo
5 (velocidad) como de la cantidad total (extensión) de fármaco
de una forma de dosificación administrada que llega a la
circulación general.

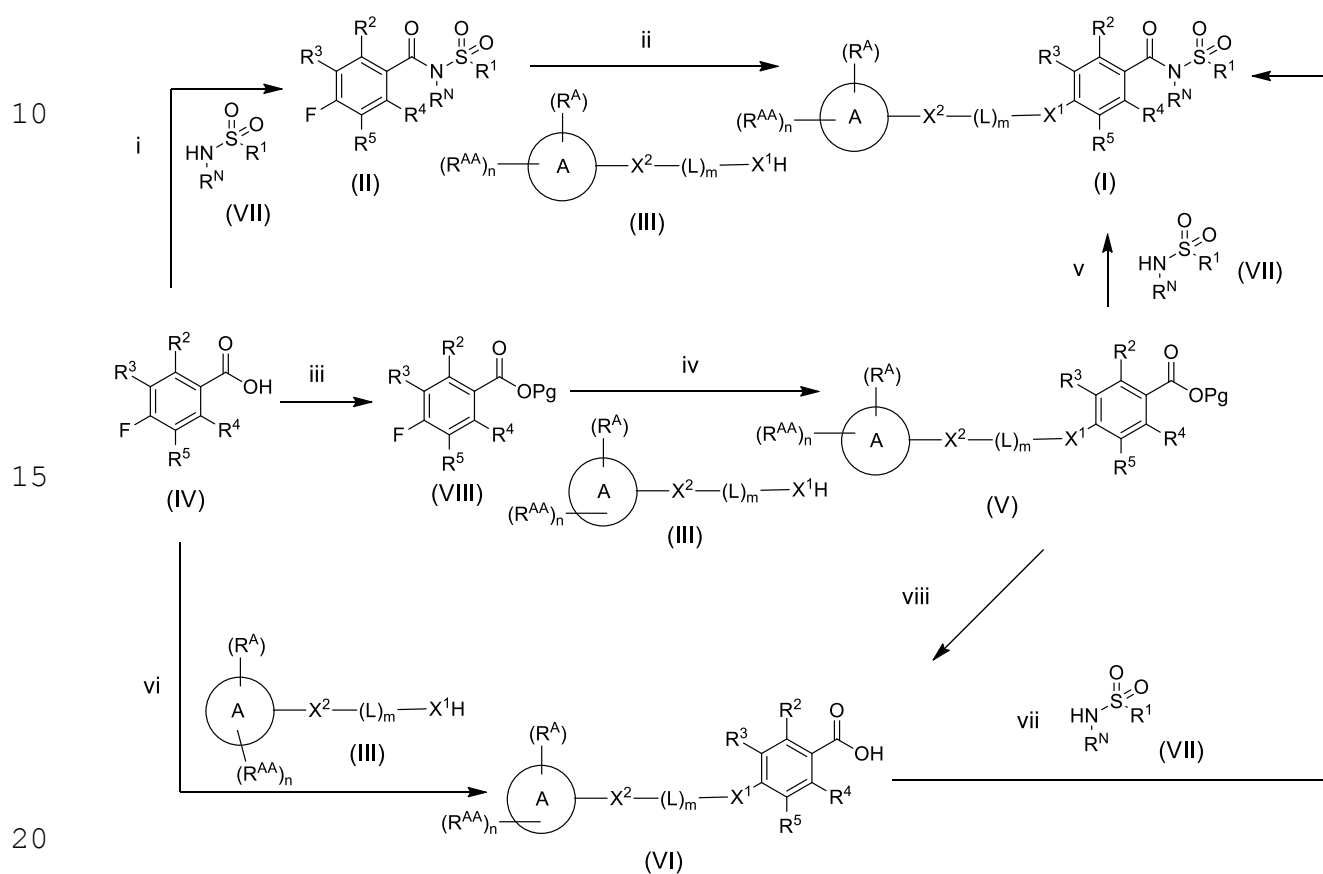
En otra modalidad, el compuesto se selecciona de los compuestos
10 descritos en los Ejemplos de la presente y sales de estos.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante el proceso ilustrado en los Esquemas 1 y 2.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que X^1 es O, S, NH pueden prepararse mediante los procesos ilustrados en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula (I) pueden confeccionarse a partir de los compuestos de la fórmula (II) mediante el desplazamiento con la fórmula (III) y una base (etapa de reacción ii en el Esquema 1). Las condiciones adecuadas incluyen *tert*-butóxido de potasio o carbonato de cesio en DMSO, NaH en DMF, o K_2CO_3

25

en DMF. La fórmula (II) puede producirse conforme a la etapa (i) mediante la activación del grupo de ácido de fórmula (IV) con reactivos tales como cloruro de oxalilo, carbonildiimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico, un agente de acoplamiento amida basado en uronio o un reactivo de carbodiimida seguido por el desplazamiento con una sulfonamida de fórmula (VII) en presencia de una base nucleofílica tal como 4-dimetilaminopiridina. Las condiciones ilustrativas comprenden *N*, *N*-dimetilaminopropil-*N'*-etilcarbodiimida y 4-dimetilamino-piridina con *N*, *N*-diisopropiletilamina.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) al invertir las etapas (i) y (ii) tal como se describe en el Esquema 1. Las condiciones ilustrativas de las etapas vi y vii son tal como se describió anteriormente en las etapas (ii) y (i), respectivamente.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la etapa (v) mediante desplazamiento del éster con compuestos de fórmula (VI) y una base adecuada tal como *terc*-butóxido de potasio, NaH o DBU. Los compuestos de fórmula (I) también pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula (v) mediante una secuencia en dos etapas (ver etapas viii y vii en el Esquema 1). Los compuestos de fórmula (V) pueden producirse a partir

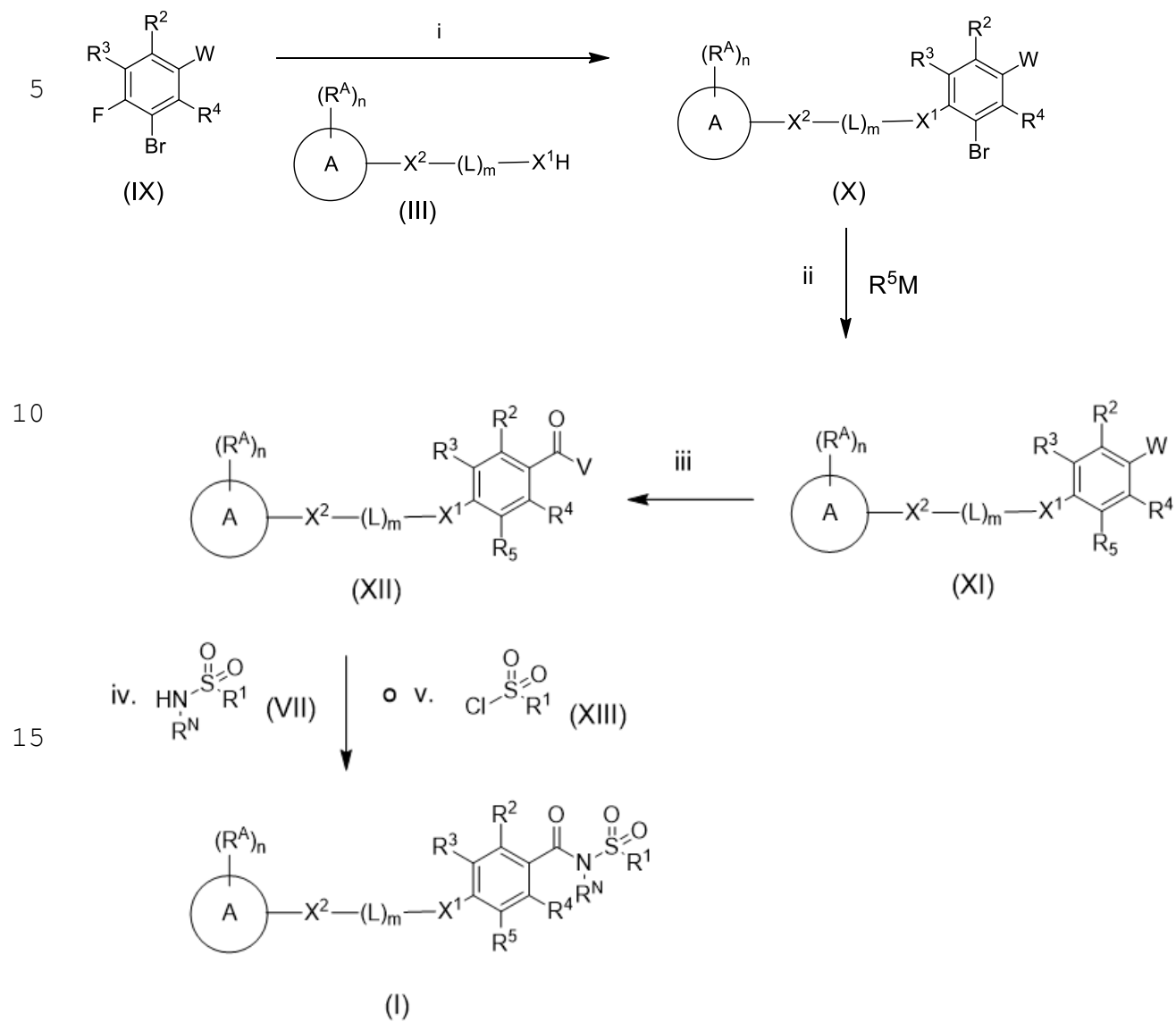
de los compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (iv) mediante una reacción de sustitución nucleofílica con el uso de compuestos de fórmula (III) y una base tal como se describe en la etapa ii. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden producirse a partir de compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa (iii) mediante el uso de la metodología de grupos de protección, tal como se describió en referencias como 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis'. Cuando Pg es toliilo, las condiciones ilustrativas comprenden cloruro de tionilo o carbnilidiimidazol con para-cresol. Cuando Pg es *terc*-butilo, las condiciones comprenden dicarbonato de di-*terc* butilo y 4-dimetilaminopiridina en *terc*-butanol.

Los compuestos de fórmula (I), donde R⁵ es alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₂₋₇ pueden prepararse mediante el proceso ilustrado en el Esquema 2. En determinadas modalidades, los grupos W de los compuestos de fórmula (IX, X y XI) son un grupo éster o ciano.

20

25

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XII)

(-V = OH) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) mediante la
 25 activación del grupo de ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, carbonildiimidazol (CDI), un agente de

acoplamiento amida basado en uronio, anhídrido propilfosfónico o un reactivo de carbodiimida seguido por el desplazamiento con una sulfonamida adecuada de fórmula (VII) en presencia de una base nucleofílica tal como 4-dimetilaminopiridina.

5

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XII) ($-V = NH_2$) de acuerdo con la etapa de reacción (v) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo de fórmula (XIII) en

10 condiciones de reacción básicas.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante hidrólisis de grupo funcional nitrilo en compuestos de fórmula (XI, $W = CN$) o mediante hidrosis del grupo funcional de éster

15 en compuestos de fórmula (XI, $W = CO_2Pg$) mediante métodos ácidos o básicos de acuerdo con la etapa (iii) según sea necesario.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse a partir de

20 compuestos de fórmula (X) mediante un acoplamiento catalizado por paladio de un compuesto de fórmula (R_5M) de acuerdo con la etapa (ii). De manera conveniente, el acoplamiento es eficaz con un éster o ácido borónico de fórmula (R_5M). La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo con una variedad de

25 catalizadores de paladio, tales como acetato de paladio o tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) en diversos solventes y en

presencia de bases tales como carbonato de potasio y sodio, floruro de cesio o fosfato de potasio. Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse en condiciones similares a las descritas para la preparación de los compuestos de fórmula (V), (VI) y (I) en el Esquema 1.

ADMINISTRACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Además de uno o más de los compuestos provistos anteriormente (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos), la invención también proporciona composiciones y medicamentos que comprenden un compuesto tal como se describió en la presente o una modalidad de este y al menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención pueden ser utilizadas para inhibir NaV1.7 de forma selectiva en los pacientes (por ejemplo, seres humanos).

El término "composición", tal como se utiliza en la presente, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. "Farmacéuticamente aceptable" hace referencia a que el

portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y sin efectos perjudiciales para su destinatario.

5 En una modalidad, la invención proporciona composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden un compuesto tal como se proporciona en la presente, sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de
10 estos, y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la invención contempla la preparación de composiciones (o medicamentos) que comprenden compuestos de la invención. En otra modalidad, la invención proporciona la administración de compuestos tal como se
15 proporcionan en la presente, y composiciones que comprenden dichos compuestos, a un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que los necesite.

Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran
20 en una forma coherente con la buena práctica médica. Los factores que deberán considerarse en este contexto incluyen el trastorno particular que se esté tratando, el mamífero particular que se esté tratando, la condición médica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de
25 administración del agente, el método de administración, el cronograma de administración y otros factores conocidos por los

médicos. La cantidad eficaz del compuesto a ser administrado estará regida por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de NaV1.7 tal como se requiere para prevenir o tratar la enfermedad o el trastorno no deseados, tal como por ejemplo, el dolor. Por ejemplo, dicha cantidad puede ser inferior a la cantidad que es tóxica para células normales o para el mamífero en su totalidad.

En un ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado parenteralmente por dosis se ubicará en el intervalo de alrededor de 0,01-100 mg/kg, de manera alternativa de alrededor de, por ejemplo, 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, donde el intervalo inicial típico de compuesto utilizado es de 0,3 a 15 mg/kg/día. La dosis diaria, en determinadas modalidades, se administra como una única dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en forma de liberación sostenida. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de alrededor de 7 mg a alrededor de 1400 mg. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en cualquier forma de administración

conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes espesantes y otros agentes activos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, que incluye la administración oral, tópica (incluso bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal y, si se desea, para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracerebral, intraocular, intralesional o subcutánea.

Las composiciones que comprenden compuestos tal como se proporciona en la presente se formulan normalmente como una composición farmacéutica de conformidad con la práctica farmacéutica estándar. Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un diluyente, portador o excipiente. Los expertos en la técnica conocen diluyentes, portadores y excipientes adecuados y estos

se describen detalladamente en, por ejemplo, Ansel, Howard C.,
*et ál., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery
Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004;
Gennaro, Alfonso R., *et ál. Remington: The Science and Practice*
5 *of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000;
y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también
pueden incluir una o más soluciones amortiguadoras, agentes
estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes
10 lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión,
conservantes, antioxidantes, agentes opacantes,
antiadherentes, auxiliares de procesamiento, colorantes,
edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes,
diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una
15 presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de
la presente invención o una composición farmacéutica de este)
o auxiliar en la elaboración del producto farmacéutico (es
decir, medicamento).

20 Los expertos en la técnica conocen portadores, diluyentes y
excipientes adecuados y estos incluyen materiales tales como
carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o dilatables en
agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina,
aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente
25 o excipiente específico que se utilice dependerá de los medios
y el objetivo para el que se aplica un compuesto de la presente

invención. Generalmente, los solventes se seleccionan basándose en solventes que los expertos en la técnica reconocen como seguros (GRAS, por su sigla en inglés) para su administración a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Las formulaciones también pueden incluir una o más soluciones amortiguadoras, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, antiadherentes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este) o un auxiliar en la elaboración del producto farmacéutico (es decir, un medicamento).

Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los destinatarios en las dosificaciones y las concentraciones empleadas e incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico

y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metilo o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína Zn) y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención también puede estar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de polimetilmetacilato, respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington:

The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

5 Pueden realizarse preparaciones de liberación prolongada de un compuesto de la invención. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto tal como se proporciona en la presente y dichas matrices se
10 encuentran en formas de artículos como, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinil alcohol)), poliláctidos (patente estadounidense N.º 3,773,919),
15 copolímeros de ácido L-glutámico y gama-etil-L-glutamato (Sidman et ál., Biopolymers 22:547, 1983), etilenvinilacetato no degradable (Langer et ál., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tal como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables
20 compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico (EP 133,988A). Las composiciones de liberación sostenida también incluyen compuestos atrapados liposomalmente, que se pueden preparar mediante métodos conocidos per se (Epstein et
25 ál., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; patentes

estadounidenses n.º 4 485 045 y 4 544 545, y EP 102 324A).

Comúnmente, los liposomas son del tipo unilamelar pequeño (alrededor de 200-800 Angstroms) en los que el contenido lipídico es mayor que colesterol a alrededor de 30 mol %,
5 ajustándose la proporción seleccionada para la terapia óptima.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración que se indican en la presente. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma de
10 dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. En general, las técnicas y las formulaciones se encuentran en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21.^a edición,
15 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Dichos métodos incluyen la etapa de asociación del ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios.

20 En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación de manera uniforme y profunda del ingrediente activo con portadores, diluyentes o excipientes líquidos, o portadores, diluyentes o excipientes sólidos finamente divididos, o ambos y luego, si fuera necesario, el moldeado del
25 producto. Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador,

diluyente o excipiente. Las formulaciones se pueden preparar mediante procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el fármaco en volumen (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto
5 (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se describieron anteriormente. Un compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente
10 controlable del fármaco y para permitir que el paciente cumpla con el régimen recetado.

En un ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente se
15 pueden formular mediante la mezcla, a temperatura ambiente en el pH adecuado y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y en las concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del
20 uso y la concentración particular del compuesto, pero preferentemente oscila entre alrededor de 3 y alrededor de 8. En un ejemplo, se formula un compuesto proporcionado en la presente en solución amortiguadora de acetato a pH 5. En otra
25 modalidad, los compuestos proporcionados en la presente son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como

una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de la invención adecuado para la administración oral como unidades separadas como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante la compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada en forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar mediante el moldeo de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o marcarse y opcionalmente son formulados con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de estos.

Se pueden preparar comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para su uso

oral. Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de la invención previstas para uso oral de conformidad con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden
5 contener uno o más agentes, que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Se aceptan los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes
10 farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes desintegrantes y de granulación, tales como almidón de
15 maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para
20 retardar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo
25 o junto con una cera.

Un ejemplo de una forma de administración oral adecuada es un comprimido que contiene alrededor de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg y 500 mg del compuesto de la invención, en compuesto con alrededor de 5 90-30 mg de lactosa anhidra, alrededor de 5-40 mg de croscarmelosa de sodio, alrededor de 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y alrededor de 1-10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, se mezclan los ingredientes en polvo entre sí y luego se mezclan con una 10 solución de PVP. Es posible secar, granular, mezclar la composición resultante con el estearato de magnesio y comprimirla a una forma de comprimido con equipamiento convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar mediante la disolución del compuesto de la invención, 15 por ejemplo, 5-400 mg, en una solución amortiguadora adecuada, por ejemplo, una solución amortiguadora de fosfato y, si se desea, agregar un tonificador, por ejemplo, una sal como cloruro de sodio. Puede filtrarse la solución, por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrones, para eliminar impurezas y 20 contaminantes.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, bucal o dérmico, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica que contiene 25 el ingrediente o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p. El ingrediente activo, cuando

se formula en un ungüento, puede emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua. De ser deseado, la fase acuosa de la base cremosa puede incluir, por ejemplo, un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de estos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que mejore la absorción o la penetración del ingrediente activo en la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

15

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos y de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante, comprende, de manera deseable, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere que incluya tanto un aceite como una grasa. En forma conjunta, el o los emulsionantes con o sin el o los estabilizantes constituyen lo que se denomina cera emulsionante y la cera, junto con el aceite

y la grasa, componen lo que se denomina la base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

En un aspecto de las aplicaciones tópicas, se desea administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de conformidad con la invención a una zona objetivo, por ejemplo, superficies dérmicas, membranas mucosas y similares, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se desea tratar. Esta cantidad generalmente oscilará de alrededor de 0,0001 mg a alrededor de 1 g de un compuesto de la invención por aplicación en función de la zona a ser tratada, si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la gravedad de los síntomas y la naturaleza del vehículo tópico utilizado. Una preparación tópica preferida es un ungüento en la que se utiliza de alrededor de 0,001 a alrededor de 50 mg de ingrediente activo por cc de base de ungüento. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un depósito de compuesto activo de soporte, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos se pueden utilizar para

proporcionar administración pulsátil continua o a demanda de los compuestos de la presente invención, según se desee.

Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención
5 contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio,
10 polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de
15 óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión
20 acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de n-propilo o etilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Las formulaciones de un compuesto de la invención pueden encontrarse en forma de preparación inyectable estéril, tal

como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida mediante agentes de suspensión y agentes humectantes o dispersantes adecuados, como los que se mencionaron
5 anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o puede ser preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes
10 aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se pueden utilizar convencionalmente como un solvente o un medio de suspensión. A tales efectos, se puede emplear cualquier aceite fijo
15 insípido, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también se pueden utilizar en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el
20 material portador para producir una forma de dosificación unitaria variará según el hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de
25 material activo en compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de un material portador que puede variar de

alrededor de 5 a alrededor de 95 % de las composiciones totales (peso:peso). Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar para proporcionar cantidades que se puedan medir fácilmente para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de
5 alrededor de 3 a alrededor de 500 µg de ingrediente activo por milímetro de solución de manera que sea posible la infusión de un volumen adecuado a una tasa de alrededor de 30 mL/h.

- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que vuelven isotónica a la formulación con la sangre del destinatario previsto, y
15 suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen también gotas para los ojos, donde el ingrediente
20 activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo se encuentra presente en dichas formulaciones en una concentración de alrededor de 0,5 a 20 % p/p, por ejemplo, de alrededor de 0,5 a 10 % p/p,
25 por ejemplo, de alrededor de 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo con una base de saborizante, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo con
5 una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden
10 presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por
15 ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrones (que incluye tamaños de partículas en el intervalo de entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), las cuales se administran mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o
20 mediante la inhalación a través de la boca de modo de alcanzar los alvéolos. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse conforme a métodos convencionales
25 y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento de

trastornos como los que se describen a continuación.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas selladas y recipientes, y se pueden almacenar en condiciones de liofilización que únicamente requieren la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, tal como se mencionó anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de estas, del ingrediente activo.

Cuando el objetivo de unión se encuentra en el cerebro, determinadas modalidades de la invención proporcionan un compuesto de la invención para atravesar la barrera hematoencefálica. Determinadas enfermedades neurodegenerativas se asocian con un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo que un compuesto de la invención se puede introducir fácilmente en el cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varios enfoques conocidos en la técnica para transportar moléculas a través de esta, que incluyen, de modo

no taxativo, métodos físicos, métodos basados en lípidos y métodos basados en receptores y canales.

Los métodos físicos para transportar un compuesto de la invención a través de la barrera hematoencefálica incluyen, de modo no taxativo, circunvalar la barrera hematoencefálica completamente o crear aberturas en la barrera hematoencefálica.

Los métodos de circunvalación incluyen, de modo no taxativo, una inyección directa en el cerebro (véase, por ejemplo, Papanastassiou et ál., Gene Therapy 9:398-406, 2002), la administración mejorada por convección/infusión intersticial (véase, por ejemplo, Bobo et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994) y el implante de un dispositivo de administración en el cerebro (véase, por ejemplo, Gill et ál., Nature Med. 9:589-595, 2003 y Gliadel Wafers™, Guildford.

Pharmaceutical). Los métodos para crear aberturas en la barrera incluyen, de modo no taxativo, ultrasonido (véase, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0038086), presión osmótica (por ejemplo, mediante la administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Tomos 1 y 2, Plenum Press, N.Y. 1989)) y la permeabilización mediante, por ejemplo, bradiquinina o permeabilizante A-7 (véanse, por ejemplo, las

patentes estadounidenses n.º 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 y 5,686,416).

Los métodos de transporte basados en lípidos para transportar
5 un compuesto de la invención a través de la barrera hematoencefálica, incluyen, de modo no taxativo, encapsular el compuesto en liposomas que se acoplan a fragmentos de unión a anticuerpos que se unen a receptores en el endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (ver, por ejemplo, la
10 publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2002/0025313), y recubrir el compuesto en partículas de lipoproteína de baja densidad (ver, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0204354) o apolipoproteína E (ver, por ejemplo, la publicación de
15 solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0131692).

Los métodos basados en receptores y canales para transportar un compuesto de la invención a través de la barrera hematoencefálica incluyen, de modo no taxativo, el uso de
20 bloqueadores glucocorticoides para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (ver, por ejemplo, las publicaciones de solicitudes de patentes n.º 2002/0065259, 2003/0162695 y 2005/0124533); la activación de canales de potasio (ver, por ejemplo, la publicación de solicitud de
25 patente estadounidense n.º 2005/0089473), la inhibición de transportadores de fármacos ABC (ver, por ejemplo, la

publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0073713); el revestimiento del compuesto con una transferrina y modulación de la actividad de uno o más receptores de transferrina (ver, por ejemplo, publicación de
5 solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0129186) y catalización de los anticuerpos (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 5,004,697).

Para el uso intracerebral, en determinadas modalidades, los
10 compuestos se pueden administrar en forma continua mediante infusión en los depósitos de fluidos del SNC, aunque puede ser aceptable la inyección en bolo. Los inhibidores se pueden administrar a los ventrículos del cerebro o introducir de otro modo en el SNC o líquido cefalorraquídeo. La administración se
15 puede llevar a cabo mediante el uso de un catéter permanente y un medio de administración continua, tal como una bomba, o se puede administrar mediante implantes, por ejemplo, el implante intracerebral de un vehículo de liberación sostenida. Más específicamente, los inhibidores se pueden inyectar a
20 través de cánulas implantadas crónicamente o por infusión crónica con ayuda de minibombas osmóticas. Se encuentran disponibles bombas subcutáneas que administran proteínas a través de un pequeño tubo en los ventrículos cerebrales. Se pueden rellenar bombas muy sofisticadas a través de la piel y
25 se puede fijar su velocidad de administración sin necesidad de intervención quirúrgica. Los ejemplos de protocolos de

administración adecuados y los sistemas de administración que implican un dispositivo de bomba subcutánea o una infusión intracerebroventricular continua a través de un sistema de administración de fármacos implantado por completo son
5 aquellos utilizados para la administración de dopamina, agonistas de dopamina y agonistas colinérgicos para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y modelos animales para la enfermedad de Parkinson, tal como lo describieron Harbaugh, J. Neural Transm. Supl. 24:271, 1987; y DeYebenes *et ál.*, Mov.
10 Disord. 2: 143, 1987.

Los compuestos utilizados en la invención se formulan, dosifican y administran de manera congruente con las buenas prácticas médicas. Los factores que deberán considerarse en
15 este contexto incluyen el trastorno particular que se esté tratando, el mamífero particular que se esté tratando, la condición médica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el cronograma de administración y otros
20 factores conocidos por los médicos. Un compuesto de la invención se formula opcionalmente con uno o más agentes usados en la actualidad para prevenir o tratar el trastorno en cuestión, aunque no es necesario. La cantidad eficaz de dichos otros agentes depende de la cantidad de un compuesto de la
25 invención presente en la formulación, el tipo de trastorno o tratamiento y otros factores mencionados anteriormente.

Estos se utilizan generalmente en las mismas dosificaciones y mediante las mismas vías de administración como se describe en la presente, o alrededor de 1 a 99% de las dosificaciones
5 descritas en la presente, o en cualquier dosificación y por cualquier vía que se determine de forma empírica/clínicamente adecuada.

Para la prevención o el tratamiento de enfermedades, la
10 dosificación adecuada de un compuesto proporcionado en la presente (cuando se usa solo o junto con otros agentes) dependerá del tipo de enfermedad que se trata, las propiedades del compuesto, la gravedad y el ciclo de la enfermedad, si el compuesto se administra con fines preventivos o terapéuticos,
15 la terapia anterior, la historia clínica del paciente y la respuesta al compuesto, y el criterio del médico tratante. El compuesto se administra adecuadamente al paciente una vez o durante una serie de tratamientos. En función del tipo y la gravedad de la enfermedad, una posible dosificación inicial
20 puede ser de alrededor de 1 µg/kg a 15 mg/kg (por ejemplo, 0,1 mg/kg - 10 mg/kg) de compuesto para la administración al paciente ya sea, por ejemplo, en una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Una dosificación diaria típica puede variar de alrededor de 1 µg/kg a 100 mg/kg
25 o más, en función de los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas durante varios días o más,

dependiendo de la afección, el tratamiento se sostendrá generalmente hasta que ocurra la eliminación deseada de los síntomas de la enfermedad. Un ejemplo de dosificación de un compuesto de la invención generalmente se encuentra en el
5 intervalo de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg. Por lo tanto, pueden administrarse al paciente una o más dosis de alrededor de 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg o 10 mg/kg (o cualquier combinación de estas). Dichas dosis pueden administrarse de manera intermitente, por ejemplo, cada semana
10 o cada tres semanas (por ejemplo, de manera que el paciente reciba desde alrededor de dos a alrededor de veinte o, por ejemplo, alrededor de seis dosis del anticuerpo). Se puede administrar una dosis de carga inicial mayor seguida por una o más dosis menores. Un ejemplo de régimen de dosificación
15 comprende la administración de una dosis de carga inicial de alrededor de 4 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento semanal de alrededor de 2 mg kg del compuesto. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. La evolución de esta terapia se monitorea fácilmente mediante técnicas y
20 ensayos convencionales.

Otras dosificaciones diarias típicas pueden oscilar de, por ejemplo, alrededor de 1 g/kg a 100 mg/kg o más (por ejemplo, alrededor de 1 µg/kg a 1 mg/kg, alrededor de 1 µg/kg a alrededor
25 de 5 mg/kg, alrededor de 1 mg/kg a 10 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 200 mg/kg, alrededor de 50 mg/kg a alrededor de

150 mg/mg, alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg, alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 400 mg/kg, y alrededor de 200 mg/kg a alrededor de 400 mg/kg), en función de los factores mencionados anteriormente. Normalmente, el médico

5 administrará un compuesto hasta que se alcance una dosificación que provoque la mejora de uno o más síntomas de la enfermedad o la afección tratada o, idealmente, su eliminación. La evolución de esta terapia se controla fácilmente mediante ensayos convencionales. Se pueden administrar uno o más agentes

10 proporcionados en la presente en conjunto o en distintos momentos (por ejemplo, se administra un agente antes de la administración de un segundo agente). Se pueden administrar uno o más agentes a un sujeto mediante distintas técnicas (por ejemplo, un agente se puede administrar por vía oral mientras

15 que un segundo agente se administra mediante inyección intramuscular o en forma intranasal). Se pueden administrar uno o más agentes de manera que el uno o más agentes tengan un efecto farmacológico en un sujeto al mismo tiempo. Alternativamente, se pueden administrar uno o más agentes, de manera que la

20 actividad farmacológica del primer agente administrado expire antes de la administración de uno o más de los agentes administrados en forma secundaria (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 agentes administrados en forma secundaria).

25 INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención modulan, preferentemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Algunas veces en la presente se hace referencia a cualquier modulación de este tipo, ya sea prevención o inhibición parcial o total del flujo iónico, como "bloqueo" y a los compuestos correspondientes como "bloqueadores" o "inhibidores". En general, los compuestos de la invención modulan por disminución la actividad de un canal de sodio mediante la inhibición de la actividad del canal de sodio dependiente del voltaje y/o reducen o previenen el flujo de iones de sodio a través de una membrana celular al prevenir la actividad del canal de sodio, tal como el flujo iónico.

Los compuestos de la invención inhiben el flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente del voltaje. En un aspecto, los compuestos son modificadores dependientes de la frecuencia o del estado de los canales de sodio que presentan una afinidad baja para el estado en reposo/cerrado y una afinidad elevada para el estado inactivado. Sin encontrarse vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que es posible que estos compuestos interactúen con sitios solapados ubicados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal, similar al que se describió para otros bloqueadores del canal de sodio dependientes del estado (Cestèle, S., et ál., op. cit.). También puede ser posible que estos compuestos interactúen con

sitios fuera de la cavidad interna y que presenten efectos alostéricos sobre la conducción de los iones de sodio a través del poro del canal.

- 5 En definitiva, cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable del beneficio terapéutico global proporcionado por dichos compuestos.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son
10 bloqueadores del canal de sodio y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones en mamíferos, por ejemplo, seres humanos, y otros organismos, que incluyen todas las enfermedades y afecciones que son consecuencia de la actividad biológica anómala del canal de sodio dependiente del
15 voltaje o que se pueden mejorar al modular la actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje. En particular, los compuestos de la invención (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de
20 estos), son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones en mamíferos, por ejemplo seres humanos, que son el resultado de la actividad biológica anómala de Nav1.7 dependiente del voltaje o que se pueden mejorar al modular, preferentemente inhibir, la actividad biológica de Nav1.7. En
25 determinados aspectos, los compuestos de la invención inhiben selectivamente Nav1.7 antes que Nav1.5.

Tal como se definió en la presente, una enfermedad o afección mediada por el canal de sodio hace referencia a una enfermedad o afección en un mamífero, preferentemente un ser humano, que mejora tras la modulación del canal de sodio e incluye, de modo no taxativo, dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tales como el síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétano; neuroprotección contra apoplejía, traumatismo neurológico y esclerosis múltiple, y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar.

15

En un aspecto, la presente invención hace referencia a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de utilización de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal de sodio en mamíferos, preferentemente seres humanos y preferentemente, enfermedades y afecciones relacionadas con el dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tales como el síndrome de las piernas inquietas

25

y parálisis muscular o tétano; neuroprotección contra apoplejía, traumatismo neurológico y esclerosis múltiple, y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar, mediante la administración a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un agente de modulación, en especial de inhibición, bloqueador del canal de sodio.

Una enfermedad o afección mediada por el canal de sodio también incluye dolor asociado al VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, neuropatía secundaria a infiltración metastásica, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedad autoinmunitaria, asma, adicción a fármacos (por ejemplo, opiato, benzodiazepina, anfetamina, cocaína, alcohol, inhalación de butano), Alzheimer, demencia, deterioro de la memoria relacionado con la edad, síndrome de Korsakoff, restenosis, disfunción urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia de células falciformes, rechazo de trasplante, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, claudicación intermitente, angina, convulsión, trastornos respiratorios, isquemias cerebral o de miocardio, síndrome de QT largo, taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, enfermedades oftálmicas, espasticidad, paraplegia espástica, miopatías,

miastenia gravis, paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercaliémica, parálisis periódica hipocaliémica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, manía, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico, 5 trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobias, autismo, síndrome de Aspergers, síndrome de Retts, trastorno de desintegrativo, trastorno de déficit atencional, agresividad, trastornos de control de impulsos, trombosis, preeclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, ataxia de Friedreich, 10 ataxia espinocerebelosa, mielopatía, radiculopatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivopontocerebelosa, ataxia espinocerebelosa, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva y espasticidad, lesión cerebral 15 traumática, edema cerebral, hidrocefalia, lesión de médula espinal, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, cataratas, hemorragia retiniana, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneración macular, oclusión arterial retiniana, 20 corea, corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia posherpética, eudynia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome del intestino irritable, síndrome de Tourette, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugada, síndrome de Liddle, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple 25 y el dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis diseminada, neuropatía

diabética, neuropatía periférica, síndrome de Charcot Marie
Tooth, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis,
condrocalcinosis, aterosclerosis, distonía paroxística,
síndromes miasténicos, miotonía, distrofia miotónica,
5 distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quística,
pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, discapacidad mental,
hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia,
enfermedades relacionadas a la toxina del canal de sodio,
eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor
10 rectal, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y
generales, ataques febriles, ataques de ausencia (petit mal),
ataques mioclónicos, ataques atónicos, ataques clónicos,
Lennox Gastaut, síndrome de West (espasmos infantiles),
ataques multirresistentes, profilaxis de ataques
15 (antiepileptogénico), síndrome de fiebre mediterránea
familiar, gota, síndrome de las piernas inquietas, arritmias,
fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas
causadas por apoplejía o traumatismo neurológico,
taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación
20 ventricular y como anestésico general o local.

Tal como se utiliza en la presente, el término "dolor" hace
referencia a todas las categorías de dolor y se reconoce que
incluye, de modo no taxativo, dolor neuropático, dolor
25 inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor
neurálgico, dolor orofacial, dolor por quemadura, síndrome de

la boca ardiente, dolor somático, dolor visceral, dolor miofascial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismos, dolor quirúrgico, dolor posquirúrgico, dolor por parto, dolor por trabajo de parto, 5 síndrome de dolor regional crónico (CRPS, por su sigla en inglés), distrofia simpático refleja, avulsión del plexo braquial, vejiga neurogénica, dolor agudo (por ejemplo, dolor musculoesquelético y postoperatorio), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado 10 centralmente, cefalea crónica, migraña, migraña hemipléjica familiar, condiciones asociadas al dolor cefálico, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos, dolor luego de un ataque, lesiones talámicas, radiculopatía, dolor por VIH, dolor 15 posherpético, dolor torácico no cardíaco, síndrome del intestino irritable y dolor asociado a trastornos de intestino y dispepsia, y combinaciones de estos.

Además, los bloqueadores del canal de sodio tienen usos 20 clínicos además del dolor. Por lo tanto, la presente invención también hace referencia a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como cáncer y prurito 25 (picazón).

El prurito, conocido comúnmente como picazón, es una afección dermatológica común. Si bien las causas exactas del prurito son complejas y no se entienden por completo, por mucho tiempo ha habido pruebas de que la picazón involucra a las neuronas sensoriales, especialmente las fibras C, similares a las que actúan como mediadores en el dolor (Schmelz, M., et ál., J. Neurosci. (1997), 17: 8003-8). En particular, se cree que el influjo de sodio a través de los canales de sodio regulados por voltaje es esencial para la propagación de la sensación de picazón en la piel. La transmisión de los impulsos de la picazón genera la sensación desagradable que genera el deseo o el reflejo de rascarse.

Se conocen múltiples causas y vías eléctricas que generan picazón. En los seres humanos, el prurito puede ser generado por agonistas de histamina o PAR-2, tal como mucunaína que activan poblaciones distintas de fibras C (Namer, B., et ál., J. Neurophysiol. (2008), 100: 2062-9). Se sabe que una variedad de péptidos neurotróficos median la picazón en modelos animales (Wang, H., y Yosipovitch, G., *International Journal of Dermatology* (2010), 49: 1-11). La picazón también puede ser generada por opioides, prueba de una farmacología distinta a la de las respuestas al dolor.

Existe una interacción compleja entre la picazón y las respuestas al dolor que surgen en parte de los estímulos

sensoriales superpuestos de la piel (Ikoma, A., et ál., Arch. Dermatol. (2003), 139: 1475-8) y también de la etiología diversa tanto del dolor como del prurito. Las respuestas al dolor pueden exacerbar la picazón al potenciar la sensibilización central o pueden llevar a la inhibición del rascado doloroso. Las formas particularmente graves de picazón crónico ocurren cuando no hay respuesta al dolor, como en el caso de la picazón posherpética (Oaklander, A.L., et ál., Pain (2002), 96: 9-12).

10 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento del prurito. El razonamiento para tratar la picazón con inhibidores de canales de sodio regulados por voltaje, especialmente NaV1.7, es el siguiente:

15 La propagación de la actividad eléctrica en las fibras C que perciben los estimulantes pruritinérgicos requiere la entrada de sodio a través de los canales de sodio regulados por voltaje.

NaV1.7 se expresa en las fibras C y queratinocitos en la piel humana (Zhao, P., et ál., Pain (2008), 139: 90-105).

Una adquisición de mutaciones funcionales de NaV1.7 (L858F) que causa eritromelalgia también causa picazón crónica (Li, Y., et ál., Clinical and Experimental Dermatology (2009), 34: e313-e4).

La picazón crónica puede aliviarse con un tratamiento con bloqueadores del canal de sodio, tal como lidocaína como anestésico local (Oaklander, A.L., et ál., Pain (2002), 96: 9-12; Villamil, A.G., et ál., The American Journal of Medicine 5 (2005), 118: 1160-3). En estos informes, la lidocaína fue eficaz cuando se administró ya sea por vía intravenosa o tópica (un parche Lidoderm). La lidocaína puede tener múltiples actividades en las concentraciones en plasma alcanzadas cuando se administra sistémicamente, pero cuando se administra por vía 10 tópica, las concentraciones en plasma son únicamente de alrededor de 1 μ M (Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos, NDA 20-612). A estas concentraciones, la lidocaína se selecciona para bloquear el canal de sodio e inhibe la actividad eléctrica espontánea en fibras C y respuestas al dolor en modelos animales (Xiao, W.H. y Bennett, G.J.. Pain 15 (2008), 137: 218-28). Los tipos de picazón o irritación de la piel incluyen, de modo no taxativo:

prurito psoriásico, picazón debido a hemodiálisis, prurito 20 aguagénico y picazón ocasionado por trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto), trastornos sistémicos, neuropatía, factores psicogénicos o una mezcla de estos;

picazón causada por reacciones alérgicas, picaduras de 25 insectos, hipersensibilidad (por ejemplo, piel seca, acné, eczema, psoriasis), afecciones inflamatorias o lesión;

picazón asociada a vestibulitis vulvar, e

irritación de la piel o efecto inflamatorio tras la
5 administración de otro agente terapéutico como, por ejemplo,
antibióticos, antivirales y antihistamínicos.

Los compuestos de la invención también son útiles en el
tratamiento de determinados cánceres, tal como los cánceres
10 sensibles a hormonas, tales como cáncer de próstata
(adenocarcinoma), cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer
testicular y neoplasia tiroidea, en un mamífero,
preferentemente un ser humano. Se ha demostrado que los canales
de sodio regulados por voltaje se encuentran expresados en
15 células del cáncer de mama y de próstata. La regulación en
aumento de NaV1.5 neonatal ocurre como parte integral del
proceso metastásico en el cáncer de mama humano y podría
funcionar tanto como marcador novedoso del fenotipo
metastásico así como objetivo terapéutico (Clin. Cancer Res.
20 (2005), 1 de agosto; 11(15): 5381-9). La expresión funcional
de las subunidades alfa del canal de sodio regulado por voltaje,
específicamente NaV1.7, está asociada a un fuerte potencial
metastásico en el cáncer de próstata (CaP) in vitro. La
inmunotinción de las subunidades alfa en el canal de sodio
25 regulado por voltaje, mediante anticuerpos específicos para la
subunidad alfa del canal de sodio fue evidente en los tejidos

prostáticos y considerablemente más fuerte en pacientes con CaP
contra pacientes sin CaP (*Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2005;
8(3):266-73). Véase también Diss, J.K.J., et ál., *Mol. Cell.*
Neurosci. (2008), 37:537-547 y Kis-Toth, K., et ál., *The*
5 *Journal of Immunology* (2011), 187:1273-1280.

Teniendo en cuenta lo anterior, en una modalidad, la presente
invención proporciona un método para tratar un mamífero, o
proteger un mamífero de desarrollar, una enfermedad mediada por
10 el canal de sodio, en especial el dolor, que comprende
administrarle al mamífero, en especial un ser humano, que lo
necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
de la invención o una composición farmacéutica que comprende
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
15 invención en la que este modula la actividad de uno o más canales
de sodio que dependen del voltaje.

En otra modalidad de la invención existe un método para tratar
una enfermedad o una afección en un mamífero, preferentemente
20 un ser humano, en el que la enfermedad o la afección se
selecciona del grupo que consiste en dolor, depresión,
enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y
enfermedades psiquiátricas y combinaciones de estas, y donde
el método comprende la administración al mamífero que lo
25 necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una
modalidad de un compuesto de la invención, tal como se

estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

Una modalidad de esta modalidad es una en la que la enfermedad o la afección se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor posquirúrgico, dolor por parto, dolor por trabajo de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, migraña, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos y combinaciones de estos.

20

Otra modalidad de esta modalidad es una en la que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado al VIH, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, *eudynia*, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino

25

irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía
5 paroxística, síndromes miasténicos, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia
10 primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neurológico, taquiarritmias, fibrilación auricular y
15 fibrilación ventricular.

Otra modalidad de la invención es un método para tratar pero no para prevenir dolor en un mamífero, en la que el método comprende la administración al mamífero que lo necesite de una
20 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que
25 comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un

estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

Una modalidad de la presente modalidad es un método en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor posquirúrgico, dolor por parto, dolor por trabajo de parto, dolor dental, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, migraña, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, *eudynia*, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar o fibromialgia y combinaciones de estos.

Otra modalidad de la presente modalidad es un método en el que el dolor está asociado a la enfermedad o la afección seleccionada de VIH, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis reumatoide, osteoartritis,

25

aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes miasténicos, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades
5 relacionadas con la toxina del canal de sodio, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, condiciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neurológico, taquiarritmias,
10 fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

Otra modalidad de la invención es el método para tratar el dolor en un mamífero, preferentemente un ser humano, mediante la inhibición del flujo iónico a través de un canal de sodio
15 dependiente del voltaje en el mamífero, en el que este comprende la administración al mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una modalidad de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de
20 estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de
25 estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un excipiente farmacéuticamente

aceptable.

Otra modalidad de la invención es el método para tratar el prurito en un mamífero, preferentemente un ser humano, en el
5 que este comprende la administración al mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una modalidad de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un
10 solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un
15 profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la invención es el método para tratar cáncer en un mamífero, preferentemente un ser humano, en el que este
20 comprende la administración al mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable.

Otra modalidad de la invención es el método para disminuir el flujo iónico a través del canal de sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero, donde el método comprende poner
10 la célula en contacto con una modalidad de un compuesto de la invención, tal como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de este o mezclas de estos, o un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

15

Otra modalidad de la invención es el método de inhibir selectivamente un primer canal de sodio regulado por voltaje sobre un segundo canal de sodio regulado por voltaje en un mamífero, en que el método comprende la administración al
20 mamífero de una cantidad inhibidora de un compuesto proporcionado en la presente.

Otra modalidad de la invención es el método de inhibir selectivamente NaV1.7 en un mamífero o en una célula de mamífero
25 en comparación con NaV1.5, en que el método comprende la administración de una cantidad inhibidora al mamífero que lo

necesite de un compuesto tal como se proporciona en la presente o una composición farmacéutica de este.

Para cada una de las modalidades que se describieron
5 anteriormente relacionadas con el tratamiento de enfermedades y afecciones en un mamífero, la presente invención contempla también de forma relacionada un compuesto tal como se proporciona en la presente para su uso como un medicamento en el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones.

10

Para cada una de las modalidades que se describieron anteriormente relacionadas con el tratamiento de enfermedades y afecciones en un mamífero, la presente invención contempla también de forma relacionada el uso de un compuesto tal como
15 se proporciona en la presente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones.

Otra modalidad de la invención es un método para utilizar los
20 compuestos proporcionados en la presente como estándares o controles en ensayos in vitro o in vivo en la determinación de la eficacia de los compuestos de prueba en la modulación de canales de sodio dependientes del voltaje.

25 En otra modalidad de la invención, los compuestos proporcionados en la presente se marcan de forma isotópica al

hacer que uno o más átomos en ella sean reemplazados por un átomo que tiene diferente masa atómica o número de masa. Se considera que dichos compuestos marcados de forma isotópica (es decir, radiomarcados) están contemplados dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, de modo no taxativo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos marcados de forma isotópica serían útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante la caracterización, por ejemplo, del sitio o del modo de acción en los canales de sodio, o la afinidad de unión a sitios de acción farmacológicamente importantes en los canales de sodio, en particular NaV1.7 . Determinados compuestos marcados de forma isotópica de la invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los isótopos tritio radioactivos, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles a tales efectos en vista de su facilidad de incorporación y sus medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad

metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, en algunas circunstancias puede preferirse.

5 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de la invención marcados de forma isotópica se pueden preparar generalmente mediante
10 técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos tal como se establece a continuación, mediante un reactivo adecuado marcado de forma isotópica en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

15

Evaluación de compuestos

La evaluación de los compuestos de la invención respecto a la mediación, en especial la inhibición, del flujo de iones del
20 canal de sodio se puede determinar con los ensayos que se describen más adelante en la presente. De manera alternativa, la evaluación de los compuestos respecto al tratamiento de afecciones y enfermedades en seres humanos se puede establecer en modelos animales estándar de la industria para demostrar la
25 eficacia de los compuestos en el tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos animales de afecciones de dolor

neuropático humano que generan déficits sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo) durante un período de tiempo prolongado que se puede evaluar mediante pruebas sensoriales. Al establecer el grado de

5 alodinia e hiperalgesia mecánicas, químicas e inducidas por la temperatura presentes, se pueden modelar varias afecciones fisiopatológicas observadas en seres humanos para permitir la evaluación de farmacoterapias.

10 En los modelos de rata para la lesión de nervios periféricos, la actividad ectópica en el nervio lesionado corresponde a las señales de comportamiento del dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del bloqueador del canal de sodio y lidocaína como anestésico local puede suprimir la actividad

15 ectópica y revertir la alodinia táctil en concentraciones que no afecten el comportamiento general ni la función motriz (Mao, J. y Chen, L.L, *Pain* (2000), 87:7-17). El uso de escalas alométricas para las dosis eficaces en estos modelos de rata se traduce en dosis similares a las que se muestran como

20 eficaces en seres humanos (Tanelian, D.L. y Brose, W.G., *Anesthesiology* (1991), 74(5):949-951). Además, Lidoderm®, lidocaína aplicada en forma de parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA [Administración de medicamentos y alimentos de Estados Unidos] para la neuralgia

25 posherpética (Devers, A. y Glaler, B.S., *Clin. J. Pain* (2000), 16(3):205-8).

La presente invención proporciona fácilmente muchos medios distintos para identificar los agentes de modulación del canal de sodio que son útiles como agentes terapéuticos. Se puede
5 evaluar la identificación de los moduladores del canal de sodio mediante una variedad de ensayos in vitro e in vivo, por ejemplo, medición de corriente, medición de potencial de membrana, medición del flujo iónico (por ejemplo, sodio o guanidinio), medición de la concentración de sodio, medición
10 de segundos mensajeros y niveles de transcripción y, por ejemplo, mediante marcadores sensibles al voltaje, trazadores radiactivos y electrofisiología de fijación de membranas.

Uno de dichos protocolos implica la evaluación de agentes
15 químicos para determinar la capacidad de modular la actividad de un canal de sodio y de esta forma identificarlo como un agente de modulación.

Un ensayo típico descrito por Bean *et ál.*, *J. General Physiology*
20 (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., *et ál.*, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47-54, utiliza técnicas de fijación de membranas para estudiar el comportamiento de los canales. Los expertos en la técnica conocen dichas técnicas y estas pueden ser desarrolladas utilizando tecnologías actuales, como
25 ensayos de rendimiento bajo o medio, para evaluar los compuestos y determinar su capacidad de modular el

comportamiento del canal de sodio.

Una consideración importante a tener en cuenta en la elección del ensayo de evaluación a ser utilizado es el ensayo de rendimiento de los compuestos de evaluación. En algunas estrategias en las que cientos de miles de compuestos han de ser evaluados, no resulta deseable la utilización de medios de ensayo de rendimiento bajo. En otros casos, sin embargo, el rendimiento bajo es satisfactorio para la identificación de diferencias importantes entre una cantidad limitada de compuestos. A menudo será necesario combinar los tipos de ensayo para identificar compuestos de modulación del canal de sodio específicos.

Los ensayos electrofisiológicos que utilizan técnicas de fijación de membranas se aceptan como patrón de referencia para la caracterización detallada de las interacciones del compuesto del canal de sodio, y son tal como los describieron Bean *et ál.*, op. cit. y Leuwer, M., *et ál.*, op. cit. Existe un método de análisis manual de bajo rendimiento (LTS, por su sigla en inglés) que puede comparar 2-10 compuestos por día; un sistema recientemente desarrollado para el análisis de rendimiento medio automatizado (MTS, por su sigla en inglés) a 20-50 parches (es decir, compuestos) por día, y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite el análisis de alto rendimiento automático (HTS, por su sigla

en inglés) a 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por día.

Un sistema de fijación de membranas automático utiliza tecnología de electrodos planos para acelerar la velocidad de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planos son capaces de obtener sellos con células adheridas y alta resistencia seguido de registros de células completas con poco ruido y estables que son comparables a registros convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc., Union City, CA). Se ordena una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes así como células que crecen de manera espontánea en suspensión para determinar la tasa de éxito y estabilidad del sello. Las células inmortalizadas (por ejemplo, HEK y CHO) que expresan de forma estable niveles elevados del canal de iones de sodio pertinente se pueden adaptar en cultivos de suspensión de alta densidad.

Se pueden seleccionar otros ensayos que permitan al investigador identificar compuestos que bloqueen estados específicos del canal, tal como el estado abierto, el estado cerrado o el estado en reposo, o que bloqueen la transición de abierto a cerrado, de cerrado a en reposo o de en reposo a abierto. Generalmente, los expertos en la técnica están familiarizados con estos ensayos.

También están disponibles los ensayos de unión. Los diseños incluyen los ensayos de unión con base en un filtro radiactivo tradicional o el sistema fluorescente con base confocal disponible a través del grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania) y los dos son HTS.

También se pueden utilizar ensayos de flujo radiactivo. En este ensayo, se estimulan canales para abrirse con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina y los bloqueadores del canal se identifican por su capacidad de prevenir el influjo de iones. El ensayo puede utilizar iones de guanidinio $^{22}\text{[Na]}$ y $^{14}\text{[C]}$ radiactivos como trazadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan las etapas de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placa de centelleo también llevó este método a la adecuación de HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

Aun otro formato mide la redistribución del potencial de membrana que utiliza el kit de potencial de membrana del sistema FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este método se encuentra limitado a cambios potenciales lentos en la membrana. Pueden surgir algunos problemas del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de prueba también pueden influenciar directamente la fluidez de la membrana celular y

llevar a un aumento de las concentraciones del marcador intracelular. De todas maneras, debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

5

Se pueden utilizar marcadores de sodio para medir la velocidad o la cantidad de influjo de iones de sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy elevado respecto de los potenciales bloqueadores del canal. El ensayo es funcional y mediría el influjo de Na⁺ en forma directa. Se pueden utilizar CoroNa Red, SBFI y/o sodium green (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) para medir el influjo de Na; todos ellos son marcadores que responden a Na. Se pueden utilizar en combinación con el instrumento FLIPR. En la bibliografía, el uso de estos marcadores en una evaluación no ha sido previamente descrito. Los marcadores de calcio también pueden tener potencial en este formato.

En otro ensayo, se utilizan los sensores de voltaje basados en FRET para medir la capacidad de un compuesto de prueba para bloquear directamente el influjo de Na. Los sistemas HTS comercialmente disponibles incluyen el sistema VIPR™ II FRET (Life Technologies o Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que se pueden utilizar junto con marcadores FRET, también disponibles en Aurora Biosciences. Este ensayo mide las

respuestas subsecundarias a los cambios de voltaje. No existen requisitos para un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización y las hiperpolarizaciones y proporciona resultados de medición proporcionales para su
5 cuantificación. Una versión algo menos costosa de MTS de este ensayo emplea el FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) junto con los marcadores FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos de evaluación de los compuestos descritos en la presente también son fácilmente conocidos y están disponibles
10 para los expertos en la técnica.

Luego, los agentes de modulación así identificados se evalúan en una variedad de modelos in vivo con el fin de determinar si alivian el dolor, en particular el dolor crónico u otras
15 afecciones tales como cáncer y prurito (picazón) con eventos perjudiciales mínimos. Los ensayos que se describen a continuación en la sección de Ensayos biológicos son útiles para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos de la presente.

20

Normalmente, la eficacia de un compuesto de la invención se expresa mediante su valor IC₅₀ ("Concentración inhibidora - 50 %"), que es la medida de la cantidad del compuesto necesario para lograr 50 % de inhibición de la actividad del canal de sodio
25 objetivo en un período de tiempo específico. Por ejemplo, los compuestos representativos de la presente invención han

exhibido valores de IC50 que varían de menos de 100 nanomolar a menos de 10 micromolar en el ensayo de electrofisiología de Nav1.7 mediante fijación de membranas que se describe en la presente.

5

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se pueden utilizar en estudios in vitro o in vivo como ejemplos de agentes con fines comparativos para encontrar otros compuestos que también son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, o la protección contra ellas, descritas en la presente.

Otro aspecto de la invención hace referencia a la inhibición de la actividad de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 o Nav1.9, preferentemente la actividad de Nav1.7, en una muestra biológica o un mamífero, preferentemente un ser humano, en el que el método comprende administrar al mamífero, preferentemente un ser humano, o poner dicha muestra biológica en contacto con un compuesto proporcionado en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente. La expresión "muestra biológica", tal como se utiliza en la presente, incluye, de modo no taxativo, cultivos celulares o extractos de estos, material sometido a biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de

25

estos.

La inhibición de actividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 en una muestra
5 biológica es útil con una variedad de fines que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, de modo no taxativo, el estudio de canales de iones de sodio en fenómenos biológicos y patológicos, y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales de iones de sodio.

10

Los compuestos de la invención (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos) y/o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente que
15 comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención, se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por el canal de sodio en un mamífero.

20

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención se pueden combinar útilmente con uno o más de los compuestos de la invención o uno o más de los
25 agentes terapéuticos, o como cualquier combinación de estos, en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el

canal de sodio. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar de forma simultánea, secuencial o separada junto con agentes adicionales terapéuticos que incluyen, de modo no taxativo:

- 5 analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y
- 10 pentazocina;
- analgésicos no opiáceos, por ejemplo, acetomenifén, salicilatos (por ejemplo, aspirina);
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, celecoxib,
- 15 diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona,
- 20 piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;
- anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
- antidepresivos como antidepresivos tricíclicos, por ejemplo,
- 25 amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;

inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib;

alfa adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina,
 5 clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo y
 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metansulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

sedantes barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital,
 10 metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal y tiopental;

agonistas de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro
 15 -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(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o
 20 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

analgésicos de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
 inhibidores de reabsorción de serotonina, por ejemplo,
 25 paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito de desmetilfluoxetina), metabolito dimetilsertralina, '3

fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;

5 reabsorción de inhibidores de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprión, metabolito de buproprión hidroxibuproprión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), en especial un inhibidor de

10 reabsorción de noradrenalina selectiva, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y neurolépticos sedantes/ansiolíticos venlafaxina duloxetina;

inhibidores de reabsorción doble de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina

15 O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;

inhibidores de acetilcolinesterasa, tal como donepezilo;

antagonistas de 5-HT₃, tal como ondansetrón;

20 antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR); anestésico local, tal como mexiletina y lidocaína;

corticosteroides, tal como dexametasona;

antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;

antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina,

25 propiverina, cloruro de trospio t, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

- cannabinoides;
- agonistas (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonistas (por ejemplo, capsaicina) del receptor vaniloide;
- sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona
- 5 y dicloralfenazona;
- ansiolíticos, tales como benzodiazepinas,
- antidepresivos, tales como mirtazapina,
- agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsaicina y resiniferotoxina);
- 10 relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfrenadina;
- antihistamínicos o agonistas de H1;
- antagonistas del receptor NMDA;
- 15 agonistas/antagonistas del receptor 5-HT;
- inhibidores de PDEV;
- Tramadol®;
- analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
- ligandos alfa-2-delta;
- 20 antagonistas subtipo E2 de prostaglandina;
- antagonistas B4 de leucotrieno;
- inhibidores de 5-lipoxigenasa y
- antagonistas 5-HT3.
- 25 Las enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio que pueden ser tratadas y/o prevenidas mediante el uso de dichas

combinaciones incluyen, de modo no taxativo, dolor central y periférico, agudo, crónico, neuropático, así como otras enfermedades con dolor asociado y otros trastornos del sistema nervioso central, tales como epilepsia, ansiedad, depresión y trastorno bipolar; o enfermedades cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; trastornos neuromusculares tales como síndrome de piernas inquietas y parálisis muscular o tétano; neuroprotección contra apoplejías, traumatismo neurológico y esclerosis múltiple, y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar.

Tal como se usa en la presente, "combinación" hace referencia a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y otro o más compuestos diferentes de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto plantee claramente lo contrario, "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto plantee claramente lo contrario, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto plantee claramente lo contrario, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto plantee claramente lo contrario, "combinación" puede incluir

formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, de modo no taxativo, aquellas descritas en la presente.

5

Es posible comprender en forma más detallada la invención con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no debería considerarse que limiten el alcance de la invención.

10

EJEMPLOS

Estos ejemplos sirven como guía para que un experto en la técnica prepare y utilice los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen modalidades particulares de la presente invención, el experto en la técnica comprenderá que es posible realizar diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y el alcance de las invenciones.

Es posible adaptar las reacciones químicas en los ejemplos descritos para preparar una cantidad de otros compuestos de la invención y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se encuentran comprendidos por el alcance de la presente invención. Por ejemplo, es posible llevar a cabo la síntesis de los compuestos no ejemplificados conforme a la invención a través de

modificaciones que resultan evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la protección adecuada de grupos interferentes, mediante el uso de cualesquiera otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la
5 protección adecuada de grupos interferentes a través del uso de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica que difieren de los descritos y/o mediante la realización de modificaciones habituales de las condiciones de reacción.

10 En los ejemplos que se encuentran a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos comerciales viables fueron adquiridos de proveedores como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y fueron utilizados sin
15 purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones establecidas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon
20 comúnmente con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los objetos de cristal se secaron en un horno y/o se secaron con calor. Se obtuvieron los espectros ^1H NMR en soluciones solventes de CDCl_3 deuterado, d_6 -DMSO, CH_3OD o d_6 -acetona (en ppm) con
25 trimetilsilano (TMS) o picos de solventes no deuterados residuales como estándar de referencia. Cuando se registran

multiplicidades extremas, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Cuando se proporcionan,
5 las constantes de acoplamiento se expresan en Hz (Hertz).

Se pretende que todas las abreviaturas utilizadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipamiento sean coherentes con las definiciones establecidas en la "Lista
10 de abreviaturas y siglas estándares". Los nombres químicos de los compuestos discretos de la invención fueron obtenidos con la función de nomenclatura de estructuras del software de nomenclatura ChemDraw.

15 **Métodos analíticos LCMS**

Se analizaron los compuestos finales mediante el uso de tres condiciones distintas de LC/MS, con monitoreo de detector UV a 214 nm y 254 nm y escaneo de espectrometría de masas 110-800
20 amu en modo de ionización ESI+.

Método A de LC/MS (ciclo de LC-MS de 8,0 min): columna XBridge C18 (4,6 × 50 mm, 3,5 µm, 40 °C); fase móvil: A = carbonato de hidrógeno de amonio 10 mM en agua, B = acetonitrilo; gradiente:
25 0,0-8,0 min, 5 %-95 % B; velocidad de flujo = 1,2 mL/min.

Método B de LC/MS (ciclo de LC-MS de 8,0 min): columna XBridge C18 (4,6 × 50 mm, 3,5 µm, 40 °C); fase móvil: A = amoníaco al 0,1 % en agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0-8,0 min, 5 %-95 % B; velocidad de flujo = 1,2 mL/min.

5

Método C de LC/MS (ciclo de LC-MS de 8,0 min): columna XBridge C18 (4,6 × 50 mm, 3,5 µm, 40 °C); fase móvil: A = TFA al 0,1 % en agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0-8,0 min, 5 %-95 % B; velocidad de flujo = 1,2 mL/min.

10

Método D de LC/MS: Agilent SB C18, 2,1 × 30 mm, 1,8 µm; fase móvil: A agua (TFA al 0,05%), B CH₃CN (TFA al 0,05%); gradiente: B al 3 % (0,3 min), seguido por B al 3-95 % (6,5 min), B al 95 % (1,5 min); velocidad de flujo: 0,4 mL/min, temperatura del

15 horno 25 °C.

Método E de LC/MS: Acquity BEH C18, 2,1 × 50 mm, 1,8 µm; fase móvil: A agua (FA al 0,1 %), B CH₃CN (FA al 0,1 %); gradiente: B al 3 % (0,4 min), seguido por B al 3-95 % (7,5 min), B al 95 % (0,5 min); velocidad de flujo: 0,5 mL/min, temperatura del

20

horno 25 °C.

Método F de LC/MS: Agilent SB C18, 2,1 × 30 mm, 1,8 µm; fase móvil: A agua (TFA al 0,05%), B CH₃CN (TFA al 0,05%); gradiente: B al 3 % (0,3 min), seguido por B al 3-95 % (6,5 min), B al 95 % (1,5 min); velocidad de flujo: 0,4 mL/min, temperatura del

25

horno 25 °C.

Método G de LC/MS: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm; fase
móvil: A agua (FA al 0,1 %), B CH₃CN (FA al 0,1 %); gradiente:
5 B al 3 % (0,4 min), seguido por B al 3-95 % (7,5 min), B al 95
% (0,5 min); velocidad de flujo: 0,5 mL/min, temperatura del
horno 25 °C.

Abreviaturas

10

MeCN - Acetonitrilo

EtOAc - Acetato de etilo

DCE - Dicloroetano

DCM - Diclorometano

15 DIPEA - Diisopropiletilamina

DEA - Dietilamina

DMAPI - 4-dimetilaminopiridina

DMF - N,N-Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

20 FA - Ácido fórmico

IPA - Alcohol isopropílico

TFA - Ácido trifluoroacético

EDCI - Clorhidrato de

1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

25 HCl - Ácido clorhídrico

HPLC - Cromatografía líquida a presión elevada

LCMS - Cromatografía líquida/espectrometría de masas

MeOH - Metanol

NMP - N-metil-2-pirrolidona

RPHPLC - Cromatografía líquida a presión elevada de fase

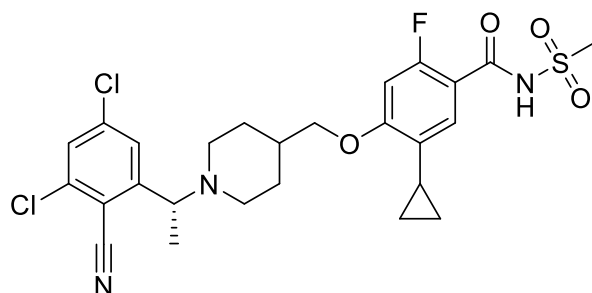
5 inversa

RT - Tiempo de retención

THF - Tetrahidrofurano

Ejemplo 1

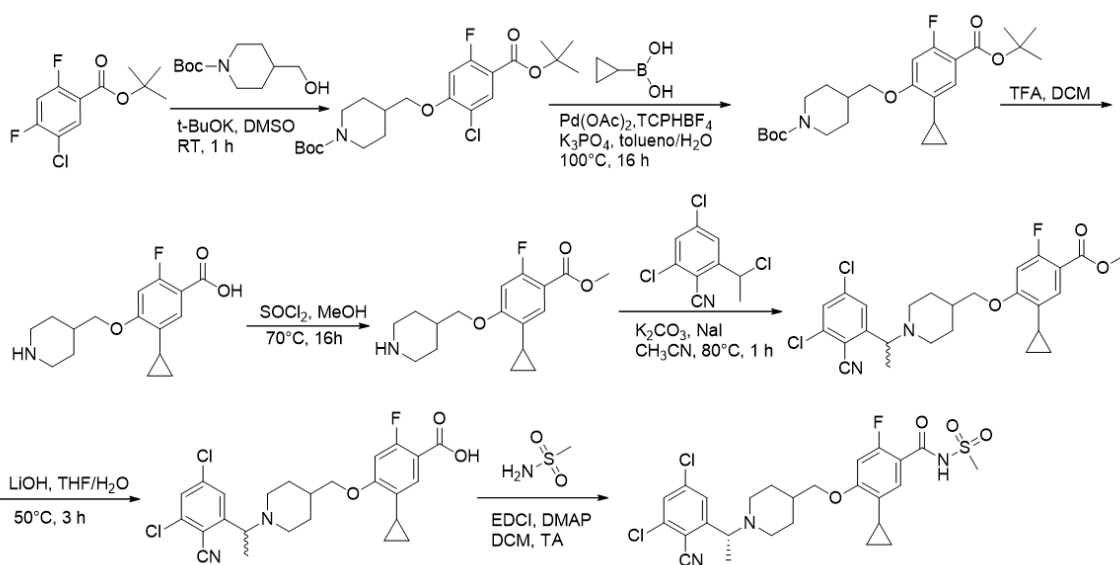
10



15

(R)-5-ciclopopil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

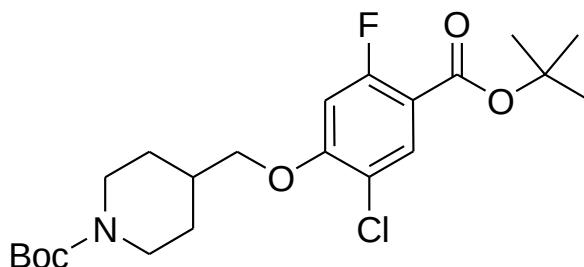
20



25

Etapa 1

5

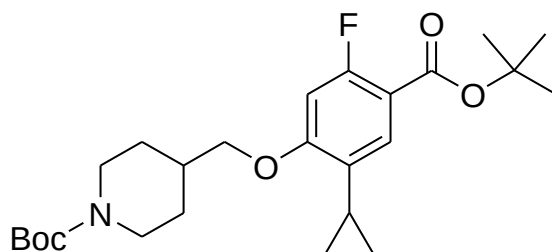


10 4-((4-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-metil)p
 iperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se agregó *tert*-butóxido de potasio (6,2 g, 55,6 mmol) a una
 solución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de
 15 *tert*-butilo (10,0 g, 46,3 mmol) y 5-cloro-2,4-difluorobenzoato
 de *tert*-butilo (12,6 g, 50,9 mmol) en DMSO (200 mL). Después
 de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de
 reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (200
 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,
 20 se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y
 concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato
 de etilo, de 20/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto objetivo
 (12,3 g, rendimiento: 60 %) como un líquido amarillo pálido.
 25 LCMS (ESI) m/z : 331,9. $[M-111]^+$.

Etapa 2

5



4-((4-(*tert*-butoxycarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)-m
etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

10

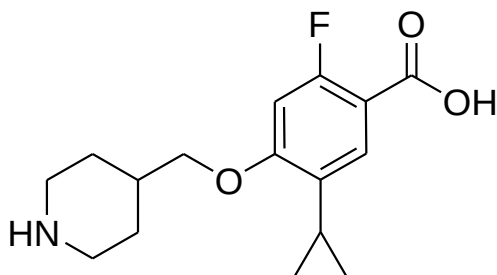
Se agregó acetato de paladio (672 mg, 3 mmol) a una solución
de

4-((4-(*tert*-butoxycarbonil)ciclohexil)metoxi)-5-cloro-2-flu
orobenzoato de *tert*-butilo (13,3 g, 30 mmol), ácido
15 ciclopropilborónico (5,16 g, 60 mmol), fosfato de potasio (25,5
g, 120 mmol) y tetrafluoroborato de tríciclohexilfosfina (2,2
g, 6 mmol) en tolueno (200 mL) y agua (10 mL) en atmósfera de
nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante
16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se
20 diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100
mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,
se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y
concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en
columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato
25 de etilo, de 10/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto objetivo
(10,8 g, rendimiento: 80 %) como un líquido amarillo pálido.

116
LCMS (ESI) m/z: 338,0 [M-111]⁺.

Etapa 3

5



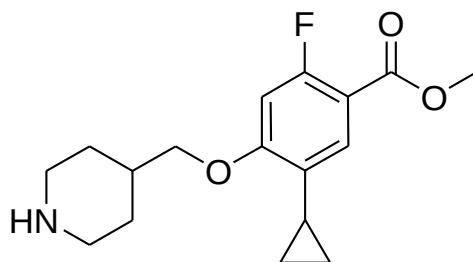
Ácido

10 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoico

Una solución de 4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,0 g, 24,5 mmol) en DCM (20 mL) y TFA (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto objetivo (6,5 g, rendimiento: 90 %) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 294,1 [M+H]⁺.

Etapa 4

5



5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de metilo

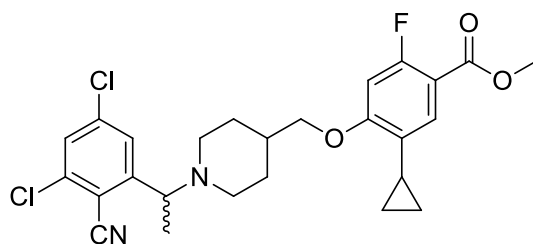
10

Se agregó cloruro de tionilo (8 ml) por goteo a una solución de ácido

5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoico (5,0 g, 17 mmol) en MeOH (80 ml). Luego de agitar a 70 °C durante 16 horas, la solución se concentró para proporcionar un sólido marrón, que se recristalizó (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar el compuesto objetivo como un sólido gris (rendimiento: 80 %). LCMS (ESI) m/z: 308,1 [M+H]⁺.

20 Etapa 5

25



Ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de

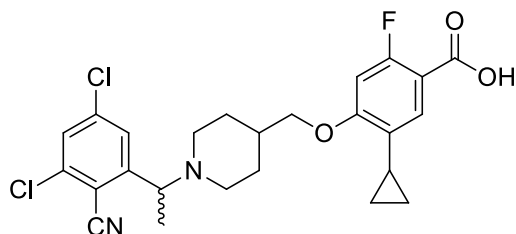
5 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de metilo (500 mg, 1,63 mmol), 2,4-dicloro-6-(1-cloroetil)benzonitrilo (382 mg, 1,63 mmol), yoduro de sodio (366 mg, 2,43 mmol) y carbonato de potasio (336 mg, 2,43 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hora.

10 Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) y salmuera (50 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 5/1) para

15 proporcionar el compuesto objetivo (300 mg, 36 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 505,2, 507,2 [M+H]⁺.

Etapas 6

20

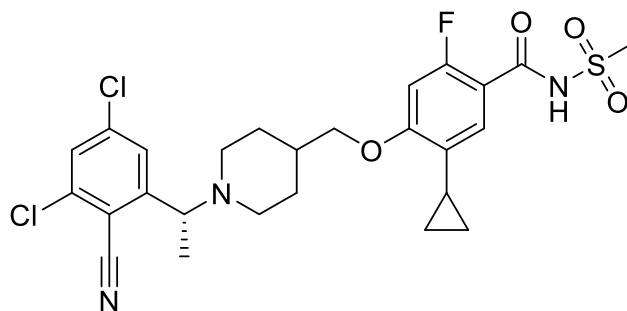


Ácido

25 5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico

Una mezcla de ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 0,60 mmol) e hidróxido de litio (28 mg, 1,2 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a un pH de 2-3 con HCl (2 M) y luego se extrajo con EtOAc (10 × 2 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (68 mg, 64 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 491,1, 493,1 [M+H]⁺.

Etapa 7



20

(R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

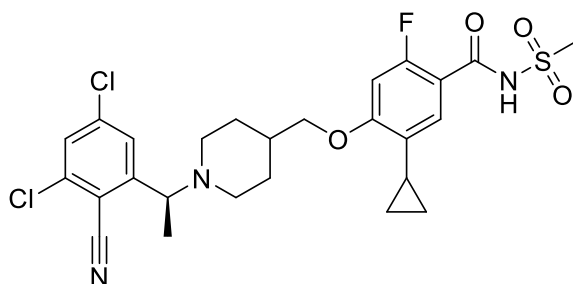
Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (230 mg, 0,47 mmol),

metanosulfonamida (90 mg, 0,95 mmol), EDCI (180 mg, 0,95 mmol) y DMAP (120 mg, 0,98 mmol) en DCM (12 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con HCl (2,0 M, 20 mL) y salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se separó mediante SFC quiral y la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)pi peridin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

HPLC quiral (columna: OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B = 85:15; flujo: 3 mL/min; temperatura de columna: 40,0 °C; TA = 6,25 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,89 min, m/z: 568,1, 570,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,43-1,26 (m, 5H), 0,89-0,82 (m, 2H), 0,70-0,58 (m, 2H).

20

Ejemplo 2



25

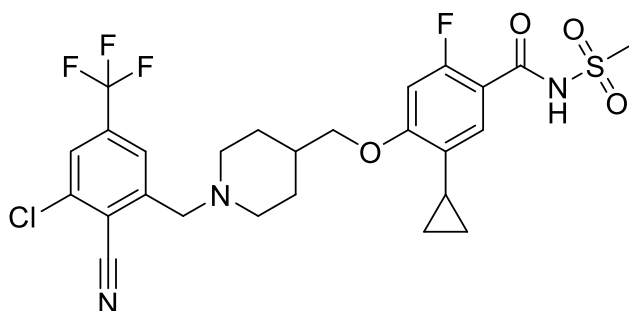
(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

5 El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-cianofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

HPLC quiral (columna: OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B = 85:15; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,0 °C; TA = 5,54 min).
 10 Método A LCMS (ESI): TA = 5,91 min, m/z: 568,1, 570,1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,28 (s, 3H),
 15 2,99-2,89 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 3H), 1,41-1,27 (m, 5H), 0,88-0,82 (m, 2H), 0,70-0,59 (m, 2H).

20 **Ejemplo 3**



4-((1-(3-cloro-2-ciano-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

5

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,96 min, m/z 589,1 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H),

7,14 (s, 1H), 6,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,76 (s,

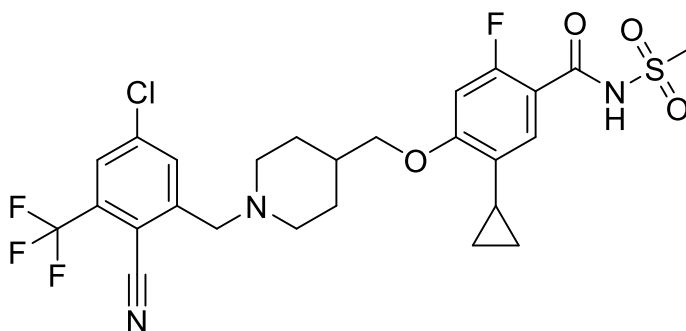
10 2H), 3,28 (s, 3H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 2,02

(s, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 2H), 0,89 (s, 2H),

0,66 (s, 2H).

Ejemplo 4

15



4-((1-(5-c **)piperidin-4**

20 **-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzami**

da

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

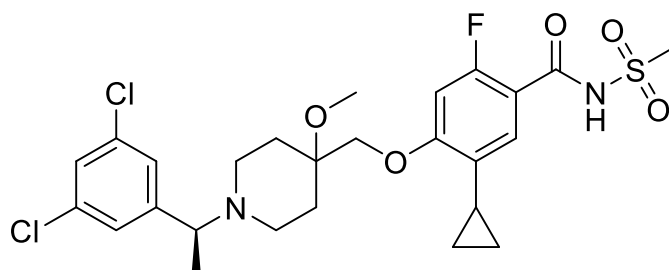
Método B LCMS (ESI): TA = 5,84 min, m/z: 589,0 [M+H]⁺. ¹H NMR

25 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (br, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,14 (d, J

= 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 5,6 Hz,

2H), 3,75 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

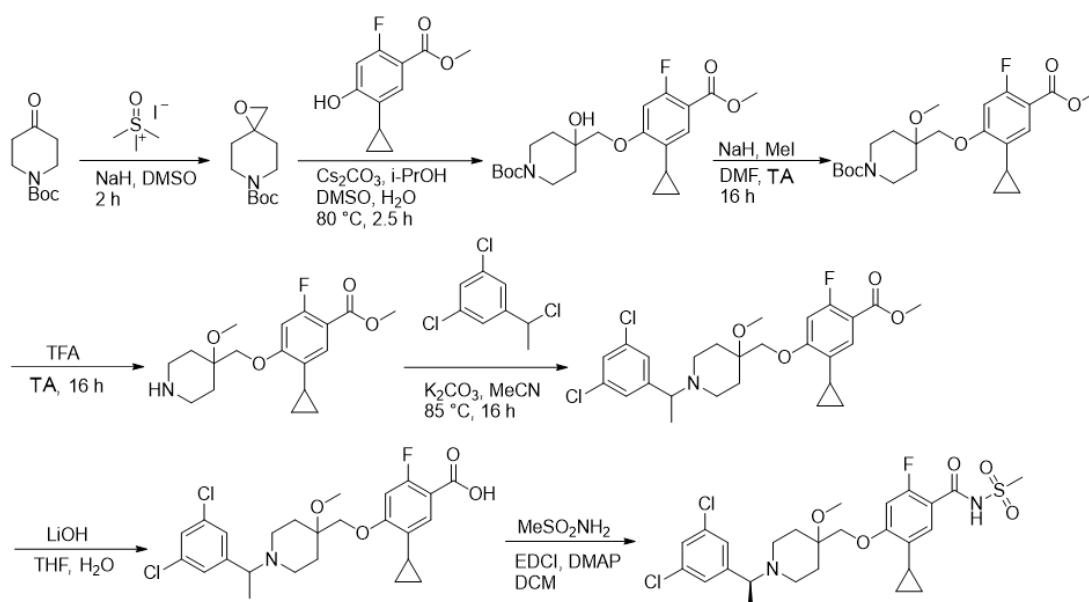
5 Ejemplo 5



10

(S)-5-ciclopopil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-metoxi piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

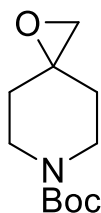
15



25

Etapa 1

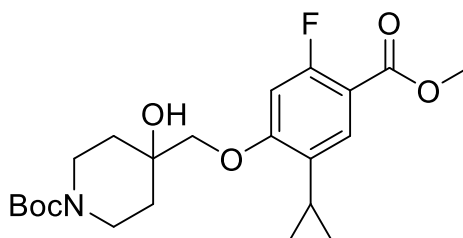
5

1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se dispersó hidruro de sodio (60 %, 3,6 g, 149,8 mmol) en
 10 N,N-Dimetilformamida (200 mL) a 0 °C. Luego se agregó yoduro de
 trimetilsulfoxonio (30,6 g, 149,8 mmol) y se agitó a temperatura
 ambiente durante 40 minutos antes de agregar
 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,9 g, 99,9
 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 15 durante 2 horas, se inactivó con agua helada (10 mL) y se extrajo
 con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua
 (30 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio
 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se utilizó
 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73-3,70 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H),
 2,69 (s, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,42 (m, 2H).

Etapa 2

25

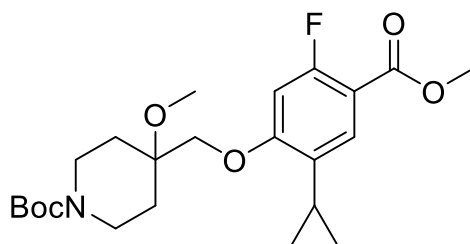


4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi)metil)-
4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5

A una solución agitada de 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,1 mmol) y carbonato de cesio (4,58 g, 14,1 mmol) en 2-propanol (18 mL), sulfóxido de dimetilo (3 mL) y agua (3 mL) se agregó 5-cilopropil-2-fluoro-4-hidroxi-benzoato de metilo (2,96 g, 14,1 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante 2,5 horas y se concentró. Se dividió el residuo entre agua (30 mL) y acetato de etilo (150 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (30 mL), se secó en sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener el producto deseado (3,8 g, 64 %) como un sólido marrón. LCMS (ESI): m/z 324,2 [M-100+H]⁺.

20 Etapa 3



25

4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi)metil)-

4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

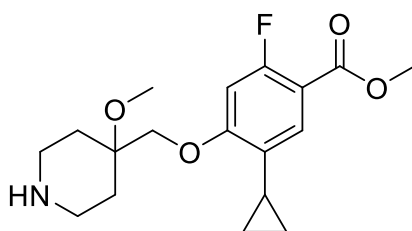
Se agregó hidruro de sodio (73,7 mg, 3,07 mmol) a la solución de yodometano (435,7 mg, 3,07 mmol) y

5 4-[(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxycarbonil-fenoxi)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Se lavó la fase

10 orgánica combinada con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto deseado (1,1 g, 82 %). LCMS (ESI) m/z: 338,1 [M-100+H]⁺.

15

Etapa 4



20

5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)benzoato de metilo

Una solución de

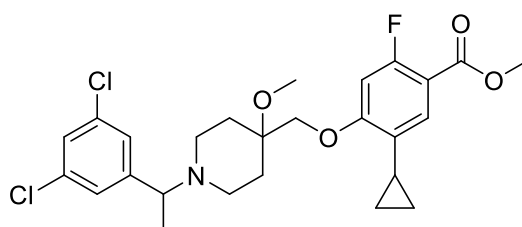
25 4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi)metil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,22

mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z 338,2 $[M+H]^+$.

5

Etapa 5

10

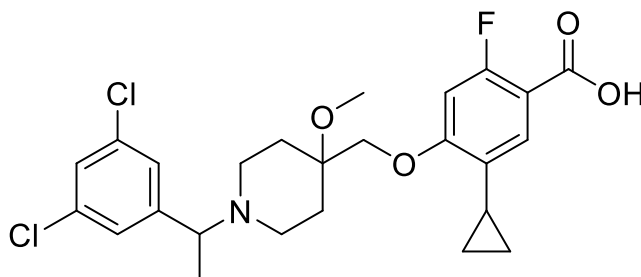


15 5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 5 del **Ejemplo 1**. LCMS (ESI) m/z : 510,1, 512,1 $[M+H]^+$.

20 Etapa 6

25



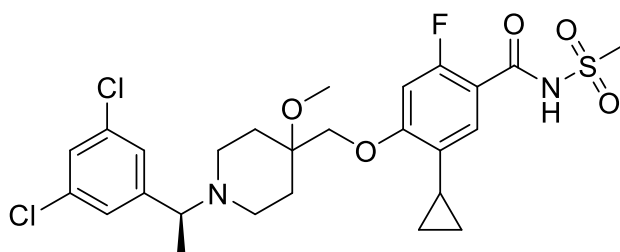
Ácido

5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico

5 El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 6 del **Ejemplo 1**. LCMS (ESI) m/z: 496,1, 498,1 [M+H]⁺.

Etapa 7

10



(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-4-((1-((3,4-diclorofenil)(fenil)metil)-azetid in-3-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (80 mg, 0,16 mmol), metanosulfonamida (23 mg, 0,24 mmol), EDCI (61 mg, 0,32 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con HCl (2,0 M, 20 mL) y salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante combiflash de fase inversa (MeCN al 30-40 % en NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto objetivo (35

mg, 38 %) como un sólido blancuzco.

El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

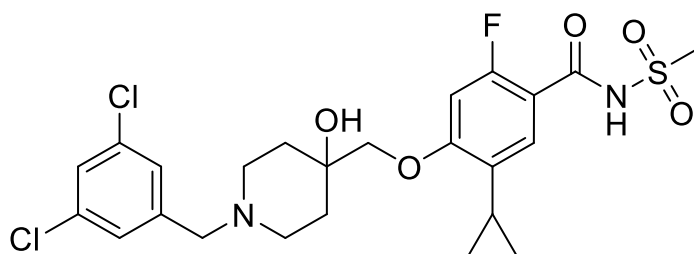
5 (S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-metoxi piperidin-4-il)metoxi)2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

HPLC quiral (columna: IC, 4,6 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B = 70:30; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40 °C; TA = 5,72 min). Método

10 A LCMS (ESI): TA = 5,91 min, m/z: 573,1, 575,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H),
15 1,91-1,83 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 2H).

Ejemplo 6

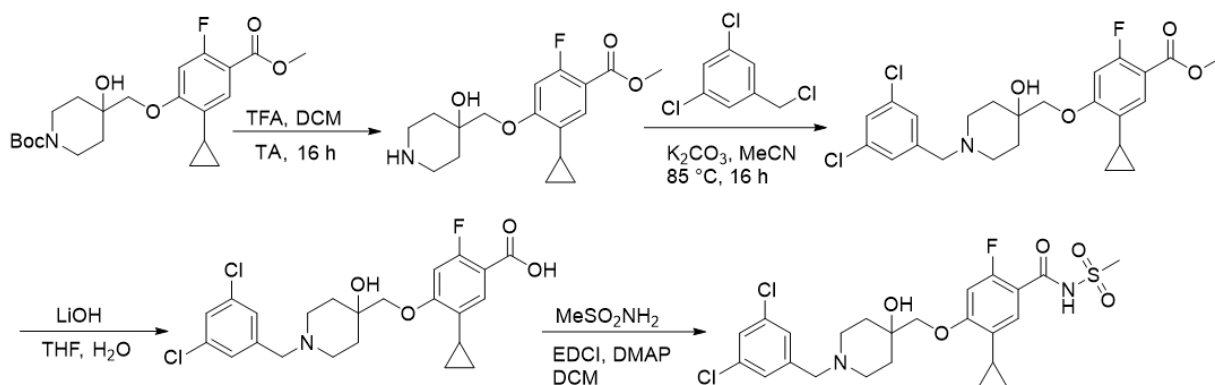
20



25

5-Ciclopropil-4-((1-(3,5-diclorobencil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

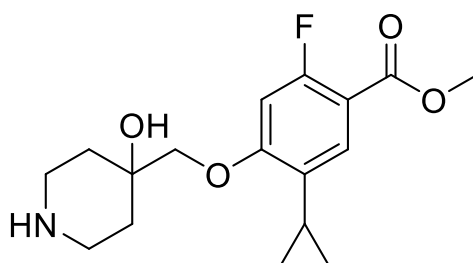
5



10

Etapa 1

15



20 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)benzoato de metilo

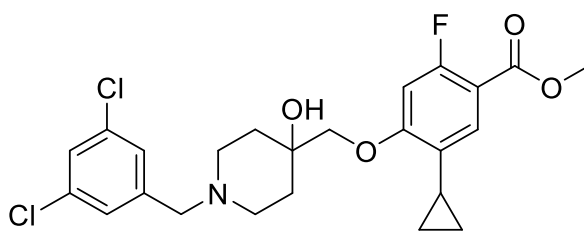
El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 4 del

Ejemplo 5. LCMS (ESI): m/z 324,2 $[M+H]^+$.

25

Etapa 2

5



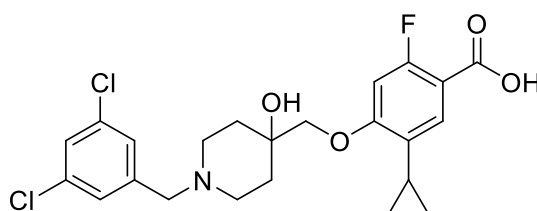
5-ciclopropil-4-((1-(3,5-diclorobencil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 5 del

10 **Ejemplo 1.** LCMS (ESI) m/z: 482,1, 484,1 [M+H]⁺.

Etapa 3

15



Ácido

5-ciclopropil-4-((1-(3,5-diclorobencil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico

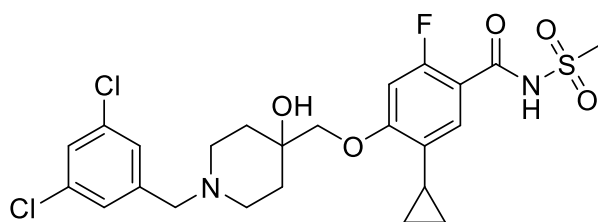
20

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 6 del

Ejemplo 1. LCMS (ESI) m/z: 468,2, 470,2 [M+H]⁺.

25

Etapa 4



5

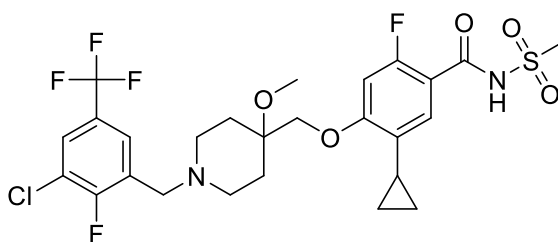
5-ciclopropil-4-((1-(3,5-diclorobenci)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 7 del

10 **Ejemplo 1.** Método A LCMS (ESI): TA = 5,21 min, m/z: 545,0, 547,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,44-7,43 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 2H).

15

Ejemplo 7



20

4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

25

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 5**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,94 min, m/z: 612,2 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02-8,01 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H),

7,20-7,18 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s,

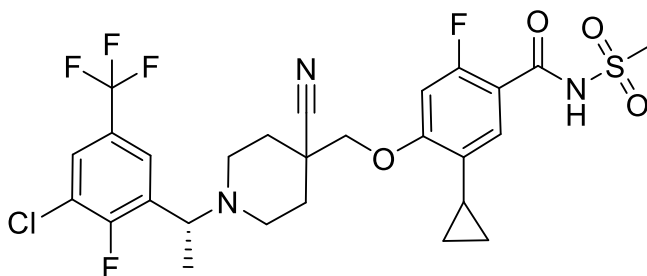
5 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,40-2,33

(m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,72-1,66 (m,

2H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H).

Ejemplo 8

10

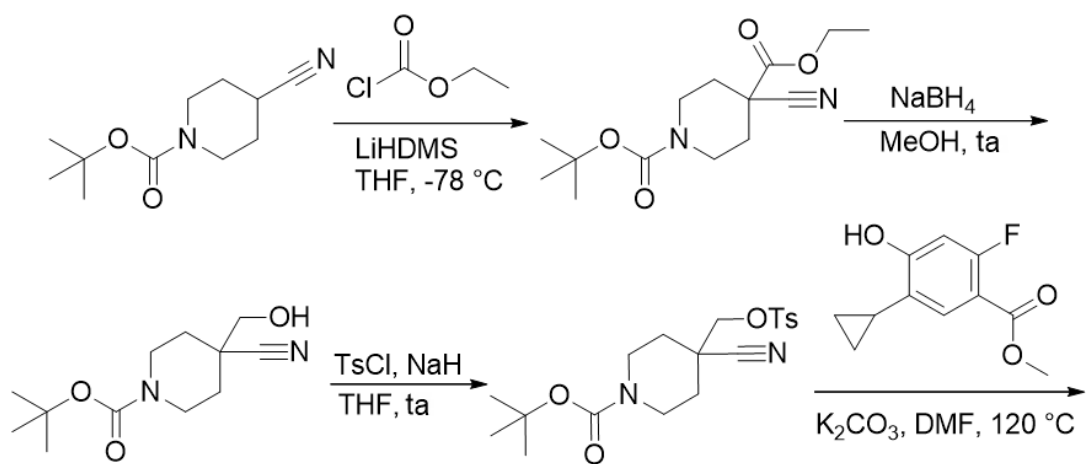


15 **(R)-4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)etil**
) -4-cianopiperidin-4-il)metoxi) -5-ciclopropil-2-fluoro-N-(m
etilsulfonil)benzamida

20

25

5

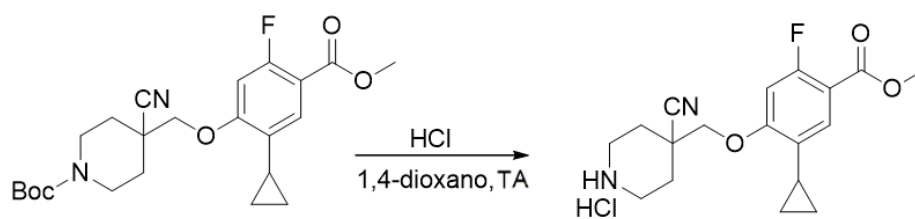


10

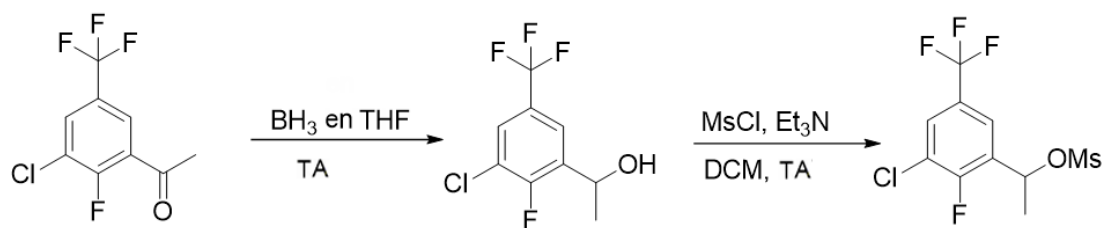
15

20

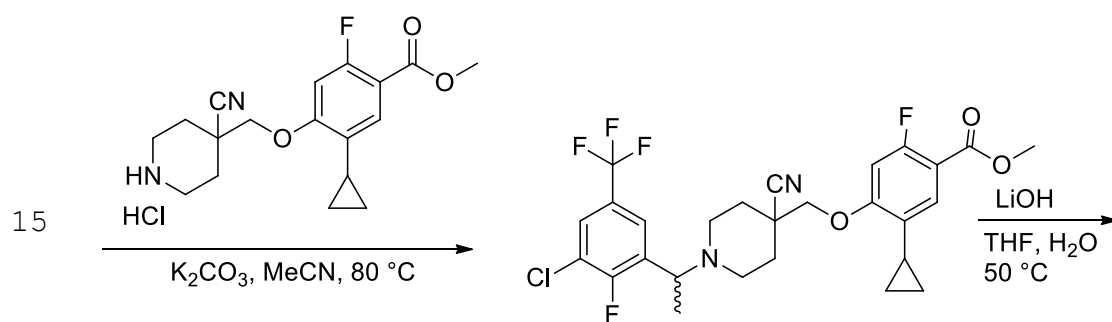
25



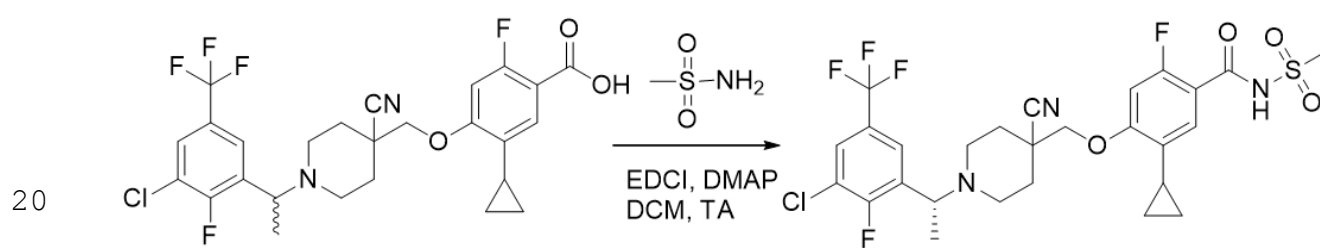
5



10



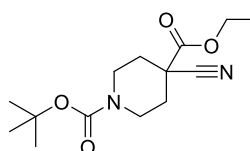
15



20

4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de
1-(*terc*-butilo)

25



Se agregó hexametildisilazida de litio (1 M, 20 mL, 20 mmol) por goteo a una solución de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 10 mmol) en THF anhidro (30 mL) a -78 °C.

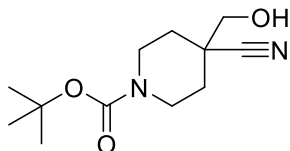
5 La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se agregó carbonocloridato de etilo (2,2 g, 20 mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 M, 30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3), las capas

10 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo) para proporcionar el

15 producto como un aceite incoloro (2,8 g, 99 %). LCMS (ESI) m/z: 183,1 [M-99]⁺.

Etapa 2

20 4-ciano-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



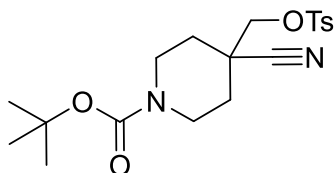
25 Se agregó borohidruro de sodio (1,5 g, 40 mmol) a una solución de 4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de

1-*terc*-butilo (2,8 g, 10 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto bruto se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto (2,4 g, 99 %). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

10 Etapa 3

4-ciano-4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15



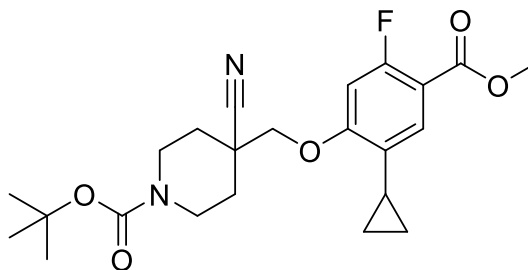
Se agregó hidruro de sodio (2,0 g, 50 mmol) a una solución helada de 4-ciano-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 mL) y se agitó durante 1 hora, luego se agregó una solución de cloruro de tosilo (3,8 g, 20 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua (40 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3), se lavó con salmuera (40 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyendo con

acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido blanco (2,0 g, 50 %). LCMS (ESI) m/z: 295,1 [M-99]⁺.

5 Etapa 4

4-ciano-4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil)-fenoxi)metil) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10



15 Una mezcla de 4-ciano-4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,5 mmol), 5-ciclopropil-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (525 mg, 2,5 mmol) y carbonato de potasio (1,1 g, 7,5 mmol) en DMF (10
20 mL) en un tubo sellado se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto (1,0 g, 93 %). El producto bruto se
25 usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 433,1 [M+1]⁺.

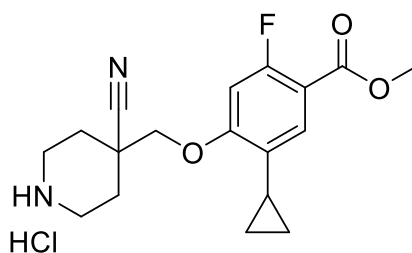
Etapa 5

Clorhidrato

de

5 4-((4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoroben
zoato de metilo

10



15

20

Se agregó clorhidrato en 1,4-dioxano (4 M, 20 mL) a una solución de

4-ciano-4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi

)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,3

mmol) en 1,4-dioxano, la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró

para proporcionar un sólido marrón, que se recrystalizó en

acetato de etilo (4 mL) para proporcionar el compuesto objetivo

como un sólido gris (0,6 g, 74 %). LCMS (ESI) m/z: 333,1

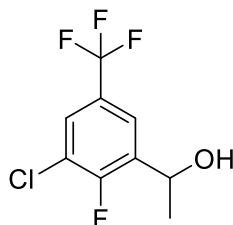
[M-HCl+1]⁺.

25

Etapa 6

1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)etan-1-ol

5



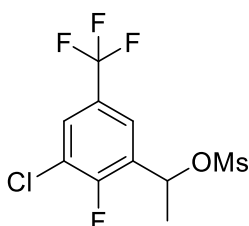
Se mezcló un complejo de borano-tetrahidrofurano (1M, 20 mL,
 10 20 mmol) con
 1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)etan-1-ona (300
 mg, 1,3 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con MeOH (20
 mL). Se quitaron los solventes a presión reducida para
 15 proporcionar el producto bruto (300 mg, 99 %) que se utilizó
 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 LCMS (ESI) m/z: 241,1 [M-1]⁻.

Etapa 7

20

Metanosulfonato de
 1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)etilo

25

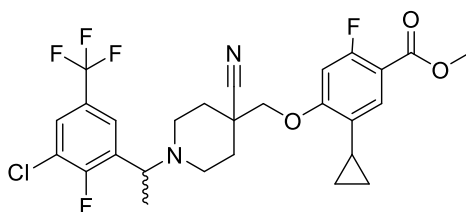


Se agregó cloruro de metanosulfonilo (283 mg, 2,4 mmol) por goteo a una mezcla de 1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol (300 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (375 mg, 3,7 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con agua (10 mL × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto (300 mg, 76 %). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Etapa 8

4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

20



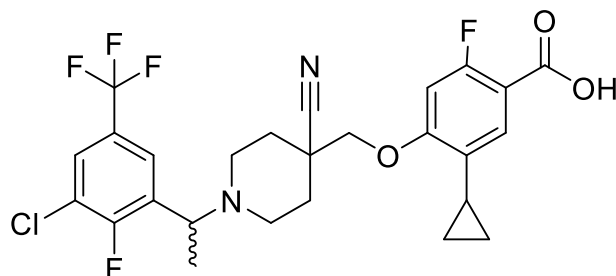
Una mezcl lfonato de 1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etilo (172 mg, 0,54 mmol), 4-[(4-ciano-4-piperidil)metoxi]-5-ciclopropil-2-fluoro-benz oato de metilo (90 mg, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (187 mg, 1,35 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 80 °C durante

16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto objetivo (70 mg, 47 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: 557,1 [M+H]⁺.

Etapa 9

Ácido

4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico



Una mezcla de 4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo (70 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio ((30 mg, 1,3 mmol) en THF (3 mL) y agua (3 mL) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2-3 con HCl (2 M), se extrajo con acetato de etilo (10 × 2 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró

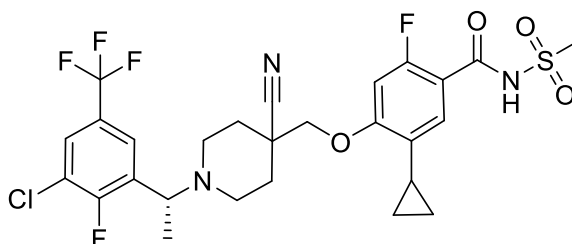
y concentró para proporcionar el producto (68 mg, 99 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: 543,1 [M+H]⁺.

Etapa

10

5 (R)-4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

10



Una

mezcla

de

4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico (68 mg, 0,13 mmol), metanosulfonamida (26 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107 mg, 0,56 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (34 mg, 0,27 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (2,0 M, 10 mL) y salmuera (25 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante combiflash de fase inversa (MeCN al 40-50 % en NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto objetivo (40 mg, 51 %) como un sólido blanco. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se

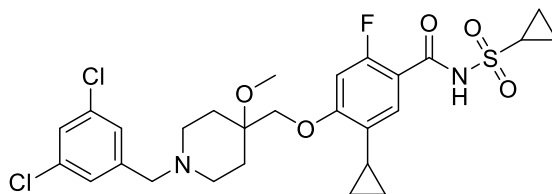
denominó de manera arbitraria

(R)-4-((1-(1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-cianopiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B = 85:15; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 39,6 °C; TA = 4,65 min). Método A LCMS (ESI): TA = 6,10 min, m/z 621,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,25-1,98 (m, 5H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

15

Ejemplo 9

20



5-ciclopropil-N-(ciclopropolsulfonol)-4-((1-(3,5-diclorobenzil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzamida

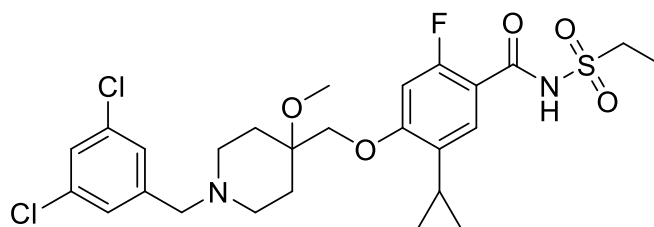
25

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 5**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,91 min, m/z: 585,1, 587,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,45-2,39 (s, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,09-0,99 (m, 4H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).

Ejemplo 10



5-ciclopropil-4-((1-(3,5-diclorobencil)-4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida

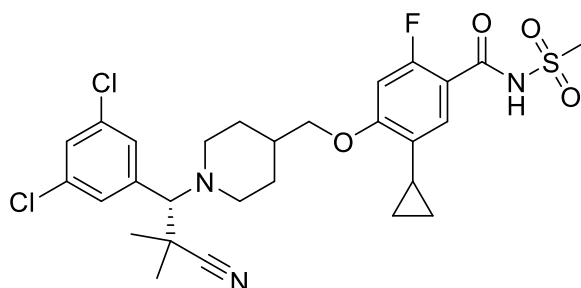
El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 5**.

Método A LCMS (ESI): TA = 6,27 min, m/z: 573,2, 574,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,24-1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,67-0,66 (m, 2H).

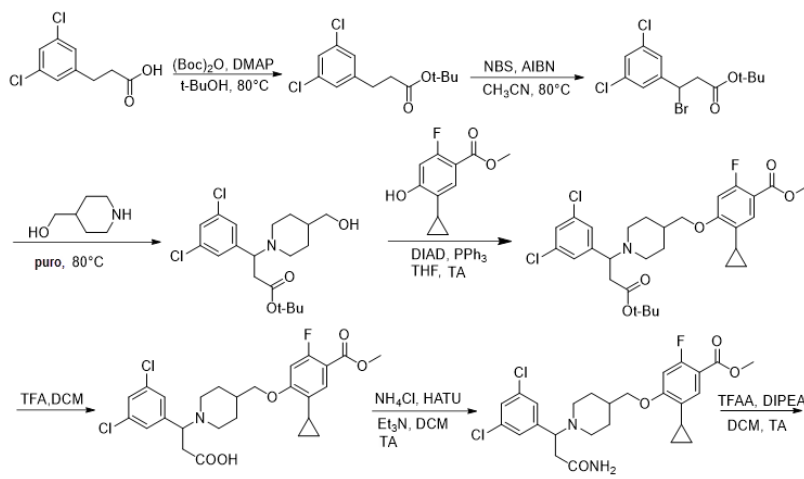
Ejemplo 11

5



(S)-4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

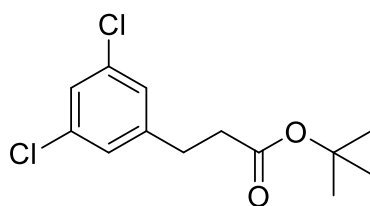
15



20

25

Etapa 1



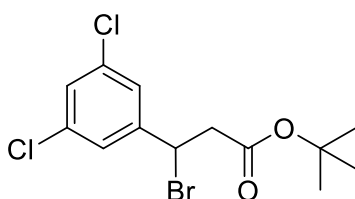
5

3-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo

Una mezcla de ácido 3-(3,5-diclorofenil)propanoico (10,0 g, 45,6 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (14,9 g, 68,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,78 g, 22,8 mmol) en 2-metil-2-propanol (150 mL) se calentó a 80 °C durante 6 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo de 1/100 a 1/20) para proporcionar el producto 3-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo (9 g, 71,6 %) como un aceite.

Etapa 2

20

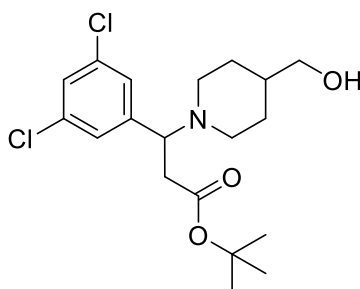
3-bromo-3-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo (8,0 g, 29,1 mmol), N-bromosuccinimida (5,66 g, 32,0 mmol) y

2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (2,41 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1/100) para proporcionar el producto 3-bromo-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo (4 g, 38,9 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,29 (m, 3H), 5,22-5,19 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

10

Etapa 3



15

3-(3,5-diclorofenil)-3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

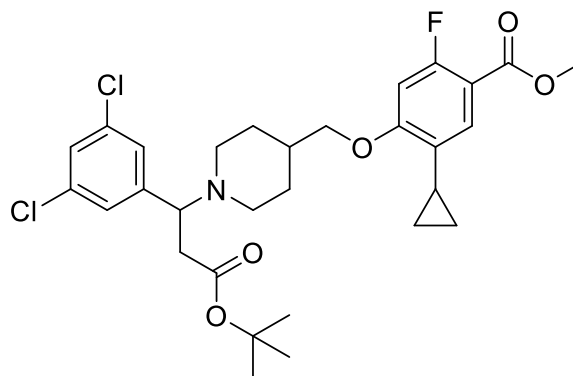
Una mezcla de 3-bromo-3-(3,5-diclorofenil)propanoato de *terc*-butilo (4,0 g, 11,3 mmol) y 4-piperidinilmetanol (19,5 g, 169,5 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en

25

columna (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo de 1/3 a 1/1) para proporcionar el producto 3-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]propanoato de *terc*-butilo (3,1 g, 70,7 %) como un sólido amarillo.

5 LCMS (ESI) m/z : 388,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4

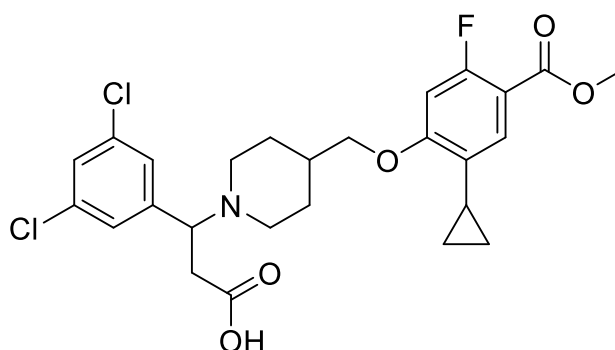


4-((1-(3-*terc*-butoxi-1-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

20 Una mezcla de 3-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]propanoato de *terc*-butilo (3,3 g, 8,5 mmol), 5-ciclopropil-2-fluoro-4-hidroxi-benzoato de metilo (1,79 g, 8,5 mmol) y trifenilfosfina (4,46 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano 25 (60 mL) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,43 g, 17 mmol)

en tetrahidrofurano (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 23 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo de 1/20 a 1/15) para proporcionar el producto deseado como un aceite (3,13 g, 63,4 %). LCMS (ESI) m/z: 580,7 [M+H]⁺.

Etapa 5



Ácido

3-((4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi)methyl)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)propanoico

Una mezcla de

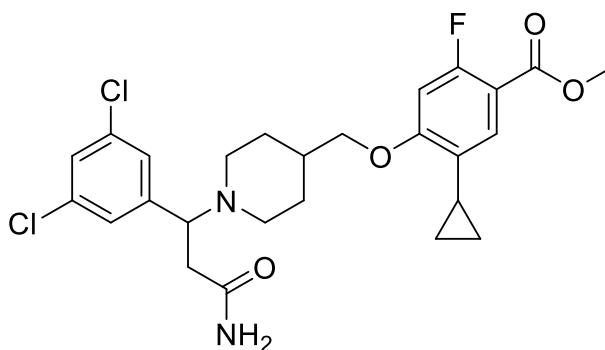
4-((1-(3-*tert*-butoxi-1-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato (3,6 g, 6,2 mmol) en diclorometano (20 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL)

se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (3,2

151
g, 98,4 %). LCMS (ESI) m/z: 524,7, 526,7 [M+H]⁺.

Etapas 6

5



10

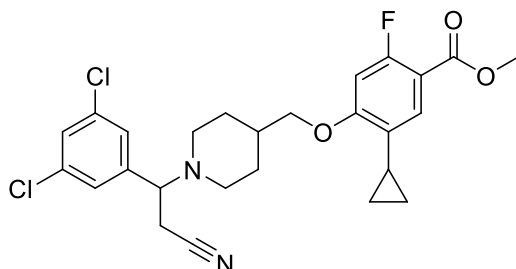
4-((1-(3-amino-1-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropil)piperidin-4-
-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

15

Una mezcla de ácido 3-(4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)propanoico (3,2 g, 6,1 mmol), cloruro de amonio (0,65 g, 12,2 mmol), trietilamina (1,85 g, 18,3 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (4,64 g, 12,2 mmol) en diclorometano (60 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con DCM/MeOH de 100/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto deseado (2,54 g, 79,5 %) como un aceite. LCMS (ESI) m/z: 523,7, 525,7 [M+H]⁺.

Etapa 7

5

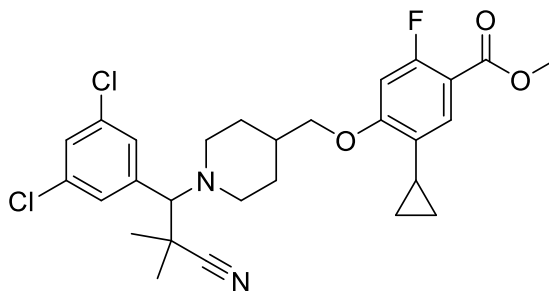


4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-il)meto
 10 xi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

A una solución de
 4-((1-(3-amino-1-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropil)piperidin-4-
 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo (2,5 g,
 15 4,78 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó
 diisopropiletilamina (3,08 g, 23,9 mmol), seguida por la
 adición por goteo de anhídrido trifluoroacético (5,02 g, 23,9
 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se
 concentró. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo
 20 (50 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó
 en sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar
 un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en columna
 eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo de 1/20 a 1/10)
 para proporcionar el compuesto deseado (1,1 g, 45,6 %) como un
 25 aceite. LCMS (ESI) m/z: 505,1, 507,1 [M+H]⁺.

Etapa 8

5



4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

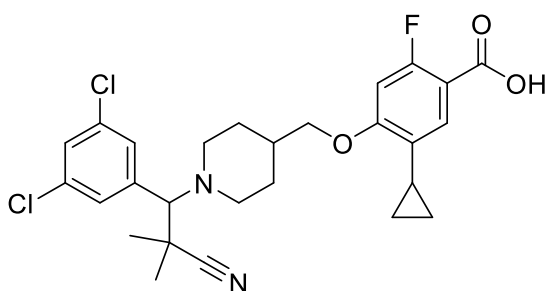
10

A una solución de 4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo (900,0 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (8,9 mL, 8,9 mmol) a -78 °C. 30 minutos más tarde se agregó yodometano (2,02 g, 14,3 mmol). Luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo de 1/20 a 1/10) para proporcionar el compuesto deseado (230 mg, 24,2%) como un aceite. LCMS (ESI) m/z: 533,7, 535,7 [M+H]⁺.

25

Etapa 9

5



Ácido

4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

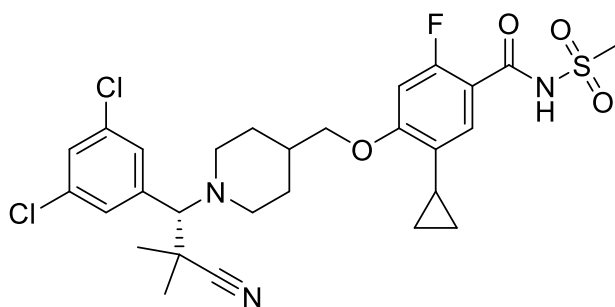
10

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 6 del

Ejemplo 1. LCMS (ESI) m/z: 519,7, 521,7 [M+H]⁺.

Etapa 10

15



20

(S)-4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamidamida

25 El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 7 del

Ejemplo 1. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del

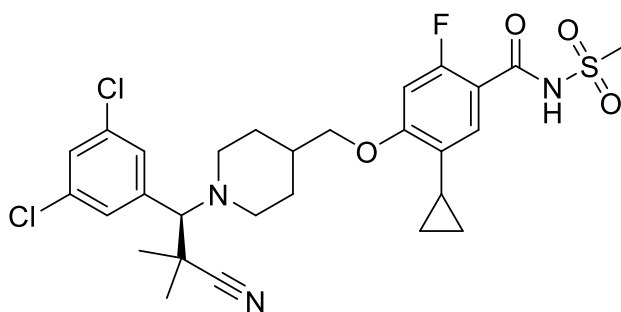
racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria

(S)-4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: AD-H 4,6 × 250 mm 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B = 80:20; flujo: 3,0 mL/min, temperatura de columna: 39,9 °C; TA = 5,84 min). Método A LCMS (ESI): TA = 6,27 min, m/z: 596,0, 598,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H).

15

Ejemplo 12

20



25

(R)-4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 11**.

El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

(R)-4-((1-(2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-metilpropil)piper

5 idin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)b

enzamida. HPLC quiral (columna: AD-H 4,6 × 250 mm 5 µm; fase

móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de NH₄OH), A:B =

80:20; flujo: 3,0 mL/min, temperatura de columna: 39,9 °C; TA

= 4,70 min). Método A LCMS (ESI): TA = 6,26 min, m/z: 596,0,

10 598,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,88 (brs, 1H), 7,65

(s, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d,

J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H),

3,36-3,29 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,14-2,09

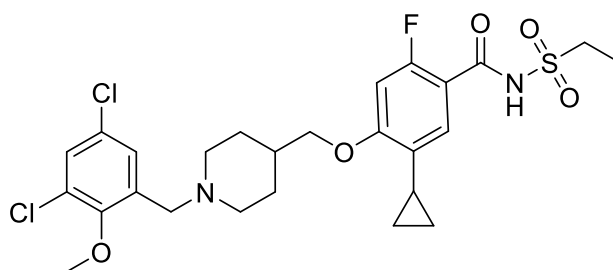
(m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,55 (s, 3H),

15 1,45-1,33 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,64-0,60

(m, 2H).

Ejemplo 13

20



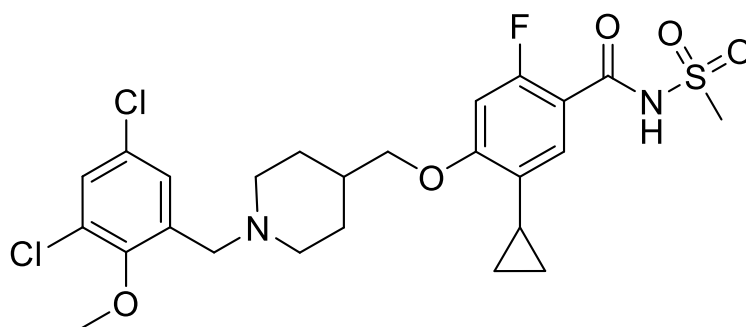
5-ciclopropil-4-((1-(3,5-dicloro-2-metoxibencil)piperidin-4

25 **-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

Método A LCMS (ESI): TA = 6,12 min, m/z 573,1, 575,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (brs, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 3H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H).

10 **Ejemplo 14**



5-ciclopropil-4-((1-(3,5-dicloro-2-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

20 El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

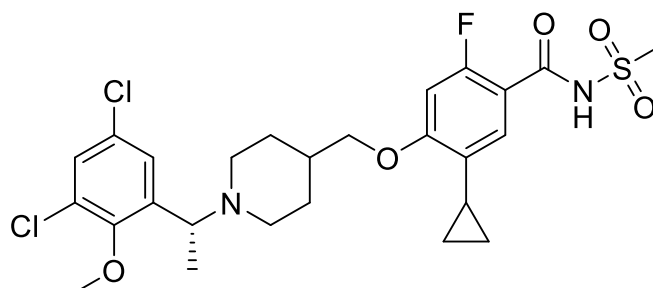
Método C LCMS (ESI): TA = 5,83 min, m/z 559,1, 561,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,07-1,98 (m, 3H), 1,80-1,77 (m, 3H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 2H), 0,54-0,51 (m,

2H).

Ejemplo 15

5

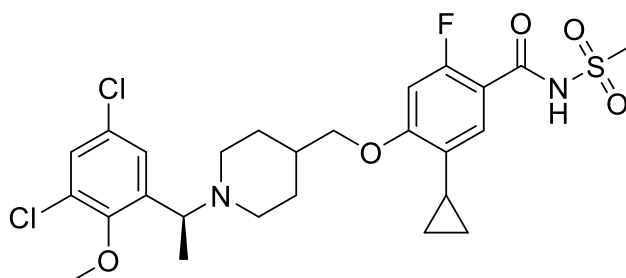


10 **(R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quirral del racemato, la
 15 segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quirral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 65:35; flujo: 20 3 mL/min, temperatura de columna: 40,1 °C; TA = 4,89 min). Método A LCMS (ESI): TA = 6,11 min, m/z 573,0, 575,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,93-3,91 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 4H), 25 2,84-2,81 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,44-1,29 (m, 5H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Ejemplo 16

5



10 **(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

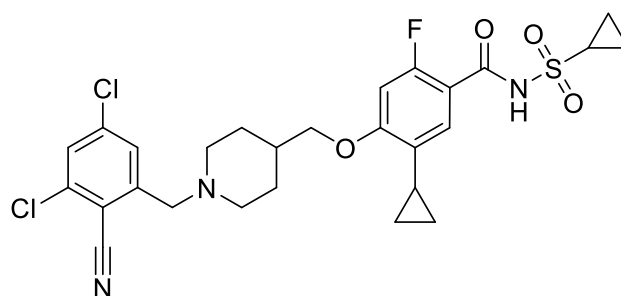
15 (S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 65:35; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,1 °C; TA = 2,81 min).

20 Método A LCMS (ESI): TA = 6,13 min, m/z 573,0, 575,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,93-3,91 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 4H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 3H),

25 1,44-1,29 (m, 5H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Ejemplo 17

5



**5-ciclopropol-N-(ciclopropolsulfonol)-4-((1-(3,5-dicloro-2-ci
anobencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzamida**

10

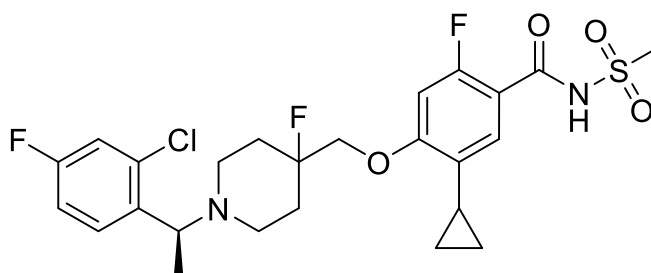
El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,93 min, m/z: 580,1, 582,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 4H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

20 **Ejemplo 18**

25



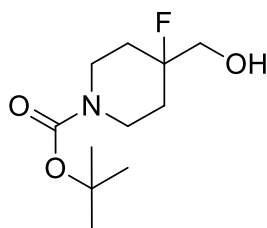
(S)-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4

-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

Etapa 1. Preparación de

4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de

5 *terc*-butilo



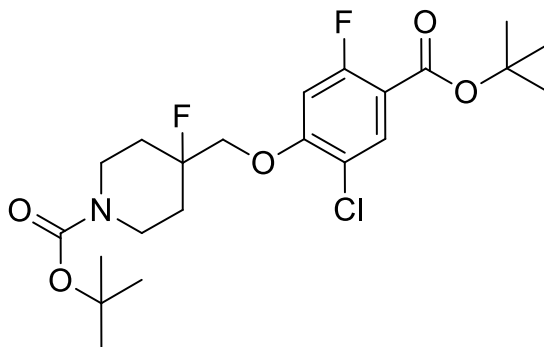
10

A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (5,00 g, 20,20 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó una solución de complejo de borano y tetrahidrofurano (30,3 mL, 30,30 mmol, solución 1,0 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas y luego se agregaron otros 24 mL de complejo de borano y tetrahidrofurano, y se continuó a reflujo durante otras 16 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y cloruro de amonio saturado (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (4,60 g, 98 %). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) m/z 234,1 $[M+H]^+$.

25

Etapa 2. Preparación de
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)metil)-4-
-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



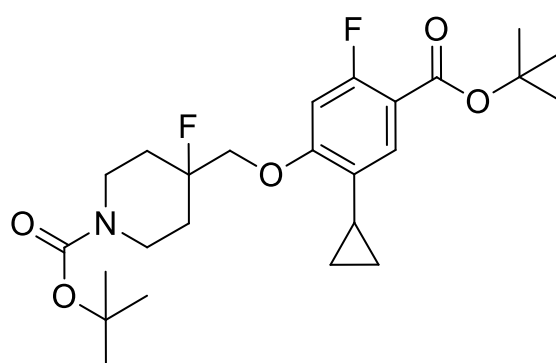
10 A una mezcla de
4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de
terc-butilo (4,60 g, 19,70 mmol) y
5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo (4,89 g, 19,70
mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se agregó carbonato de cesio
15 (9,65 g, 29,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80
°C durante 4 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente,
se agregó agua (50 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo
(3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL),
se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado
20 se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante
cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un
gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en hexanos para
proporcionar el compuesto del título como una goma incolora
(6,60 g, 73 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz,
25 1H), 6,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,90-4,10 (m, 3H), 3,07 (t, J
= 12,4 Hz, 2H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,84-1,56 (m, 2H), 1,51 (s,

163

(H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 464,1, 462,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Preparación de
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)me
5 til)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10

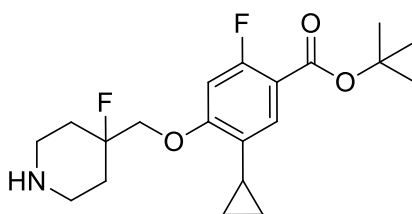


15 A una mezcla de
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)metil)-4
-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,60 g, 14,30
mmol), ácido ciclopropilborónico (3,07 g, 35,80 mmol), fosfato
de potasio (12,2 g, 57,3 mmol) y tetrafluoroborato de
20 triciclohexilfosfina (0,79 g, 2,15 mmol) en tolueno (120 mL)
y agua (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se agregó acetato de
paladio (0,32 g, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó
a 100 °C durante 16 horas y se enfrió hasta temperatura
ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción (20 mL) y se
25 extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos
orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en

sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora (4,00 g, 60 %): MS (ES+) m/z 468,6 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Preparación de clorhidrato de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo

10

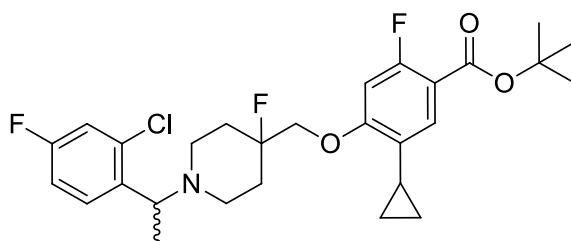


A una solución de 4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 8,50 mmol) en dioxano (12 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 4,0 mL, 16,00 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El compuesto del título precipitado de la solución se recolectó mediante filtración. El filtrado se concentró para proporcionar otra parte del producto (1,90 g en total, 61 %) como un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H), 3,31-3,20 (m 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,91-0,85

(m, 2H), 0,60-0,54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 368,2 [M+H]⁺.

Etapa 5. Preparación de

5 5-ciclopropil-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

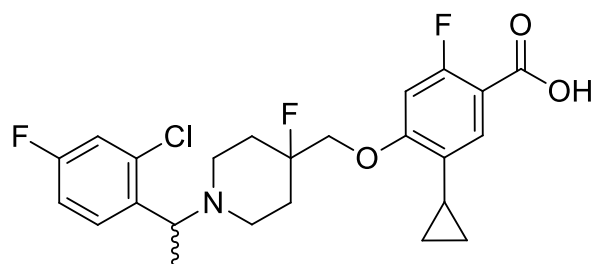


10

Una mezcla de clorhidrato de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo (315 mg, 0,78 mmol), 15 1-cloro-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etano (150 mg, 0,78 mmol), yoduro de sodio (117 mg, 0,78 mmol) y carbonato de potasio (322 mg, 2,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó a 90 °C durante 16 horas. El sólido se filtró y el filtrado se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 40 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título como una goma (225 mg, 55 %): MS (ESI) m/z 468,1 [M -55]⁺.

Etapa 6. Preparación de ácido

5-ciclopropil-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico 25



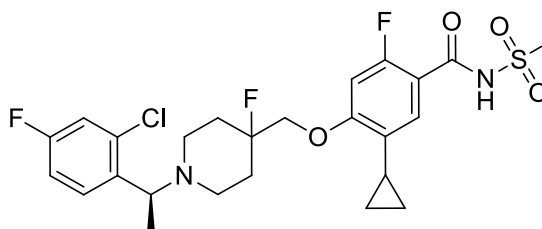
5

A una solución de 5-ciclopropil-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (225 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (173 mg, 88 %): MS (ESI) m/z 468,1 $[M+H]^+$.

15

Etapa 7. Preparación de (S)-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

20

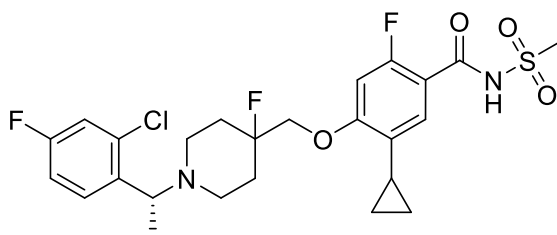


25 A una mezcla de ácido 5-ciclopropil-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluor

opiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (173 mg, 0,37 mmol),
 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (143 mg, 0,74
 mmol), 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,74 mmol) se agregó
 metanosulfonamida (52 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (3 mL).
 5 Luego de agitarla a temperatura ambiente durante 16 horas, se
 diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (5 mL), se
 lavó con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de amonio anhidro
 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se
 purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el
 10 compuesto del título como un sólido incoloro (83 mg, 41 %): El
 enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la
 segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria
 (S)-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin
 -4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benza
 15 mida. HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil:
 A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 65:35;
 flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,1 °C; TA = 7,15
 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,79 min, m/z: 545,1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,40 (m,
 20 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H),
 3,92 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H),
 2,34-2,27 (m, 2H), 2,03-1,79 (m, 5H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),
 0,91-0,86 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

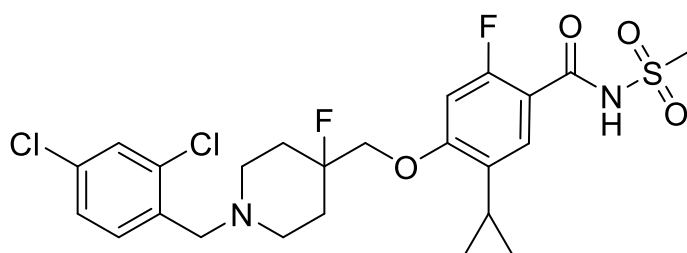
Ejemplo 19

5



**(R)-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-
10 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.
El enantiómero se separó mediante SFC quirál del racemato, la
primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria
15 (R)-4-((1-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin
-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benza
mida. HPLC quirál (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil:
A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 65:35;
flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,1 °C; TA = 2,80
20 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,79 min, m/z: 545,2 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,40 (m,
1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H),
3,92 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H),
2,34-2,27 (m, 2H), 2,03-1,79 (m, 5H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),
25 0,91-0,86 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

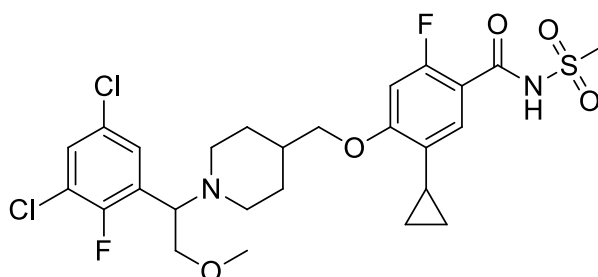
Ejemplo 20

5

5-ciclopropil-4-((1-(2,4-diclorobencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

10 El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.
 Método A LCMS (ESI): TA = 5,96 min, m/z: 547,1, 549,1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,05-1,79 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).

15

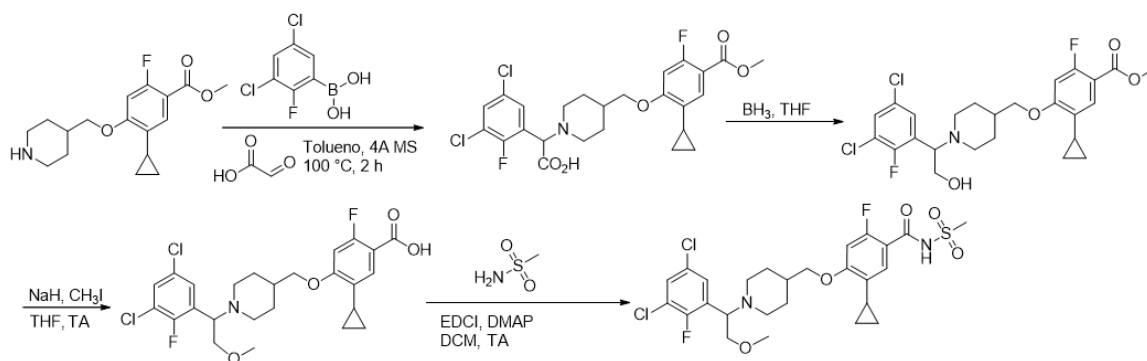
Ejemplo 21

20

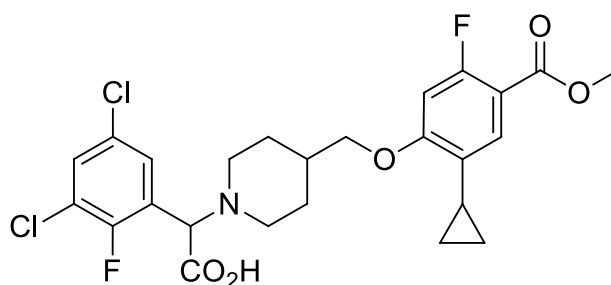
25 **5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)-2-metoxi etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benza**

mida

5



10 Etapa 1



15

Ácido

**2-(4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil) fenoxi)meti
1)piperidin-1-il)-2-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)acético**

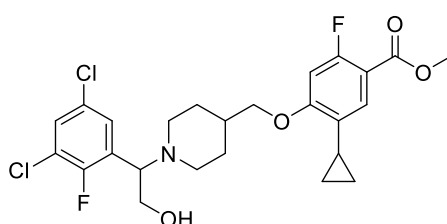
20 Una mezcla de
5-ciclopropil-2-fluoro-4-((piperidin-4-il)metoxi)benzoato
de metilo (70 mg, 0,23 mmol), ácido
3,5-dicloro-2-fluorofenilborónico (69 mg, 0,33 mmol), ácido
2-oxoacético (24 mg, 0,33 mmol) y 1,8 g de tamiz molecular 4A
25 en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Luego se
filtró la mezcla, se lavó con DCM (20 mL) y se concentró. Se

purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM / MeOH de 100/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto objetivo (85 mg, 70 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: 528,1, 530,1 [M+H]⁺.

5

Etapa 2

10



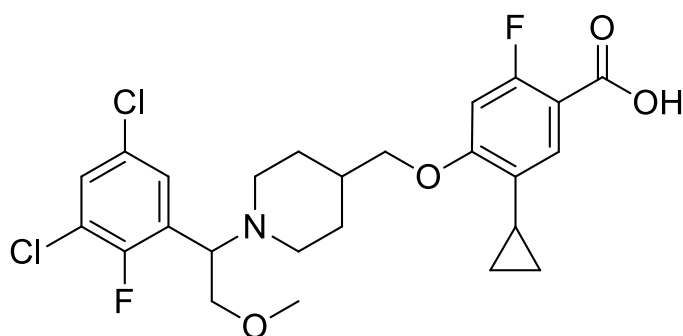
5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

15 Una mezcla de ácido 2-(4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)acético (85 mg, 0,16 mmol) en borano-THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con MeOH (20 mL) y se concentró. Se
20 purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con DCM / MeOH de 300/1 a 100/1) para proporcionar el racemato (70 mg, 86 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 514,1, 516,1 [M+H]⁺.

25

Etapa 3

5

**Ácido**

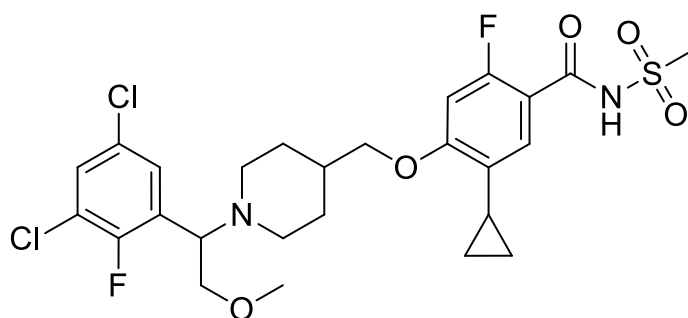
**5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)-2-metoxiet
10 il)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico**

A una solución de
5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)-2-metoxiet
il)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (70 mg,
15 0,13 mmol) en THF (5 mL) se agregó hidruro de sodio (13 mg, 0,33
mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
30 minutos y luego se agregó yoduro de metilo (19 mg, 0,13 mmol).
La mezcla se agitó durante 16 horas más, se inactivó con agua (15
mL), se acidificó con HCl (1 M) hasta un pH de 2-3, y se extrajo
20 con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
con salmuera (20 mL) y se secaron en sulfato de sodio anhidro.
El solvente se destiló a presión reducida para proporcionar un
sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 514,1, 516,1 [M+H]⁺.

25

Etapa 4

5



10

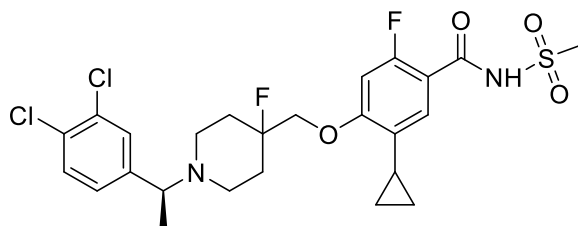
**5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)-2-metoxi
etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benza
mida**

15

El compuesto se sintetizó de la misma forma que la etapa 7 del
Ejemplo 1. Método A LCMS (ESI): TA = 6,15 min, m/z: 591,0, 593,0
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73-7,71 (m, 1H), 7,50-7,48
(m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H),
4,05 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,20 (m, 6H),
2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,11-1,71 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 2H),
0,89-0,84 (m, 2H), 0,64-0,61 (m, 2H).

20

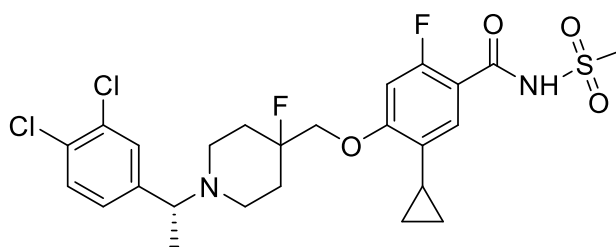
25

Ejemplo 22

5

(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

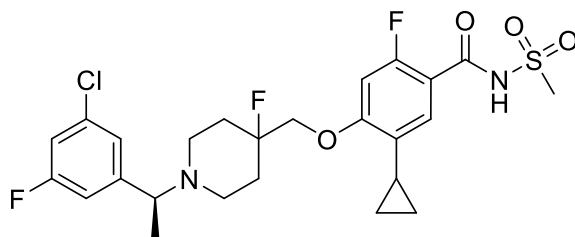
- 10 El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.
 (S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH, A:B = 55:45; flujo: 3 mL/min, temperatura
 15 de columna: 40 °C; TA = 7,5 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,84 min, m/z 561,0, 563,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61-7,59 (m, 2H), 7,35-7,33 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 20,8 Hz, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,03-1,73 (m, 5H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 23

5

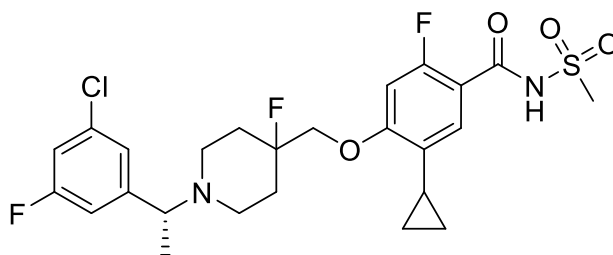
(R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

- 10 El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.
- 15 HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH, A:B = 55:45; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40 °C; TA = 5,85 min, m/z 561,0, 563,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60-7,58 (m, 2H), 7,35-7,32 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 20,8 Hz, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,02-1,73 (m, 5H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 24

(S)-4-((1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-4-((1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 80:20; flujo: 2,4 mL/min, temperatura de columna: 35,2 °C; TA = 3,77 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,69 min, m/z 545,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 20,8 Hz, 2H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 25

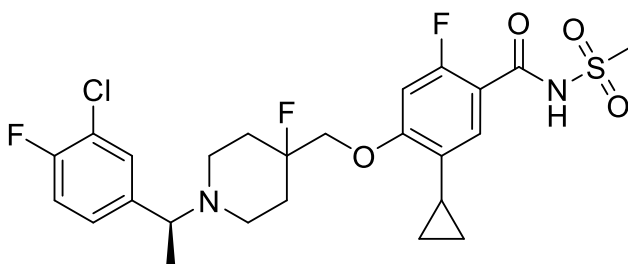
5

(R)-4-((1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

10 El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-4-((1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benza

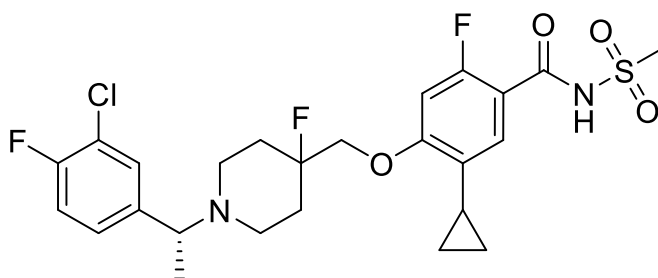
15 mida. HPLC quiral (columna: OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 80:20; flujo: 2,4 mL/min, temperatura de columna: 44,2 °C; TA = 4,84 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,70 min, m/z 545,2 [M+H]⁺. ¹H

20 NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 20,8 Hz, 2H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,70-0,67 (m, 2H).

Ejemplo 26

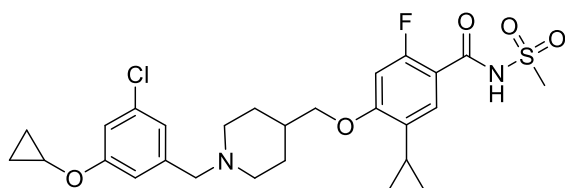
(S)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 60:40; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40 °C; TA = 3,19 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,51 min, m/z: 545,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 5H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,86-0,63 (m, 2H).

Ejemplo 27

(R)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 60:40; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40 °C; TA = 6,36 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,51 min, m/z: 545,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 5H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,86-0,63 (m, 2H).

Ejemplo 28

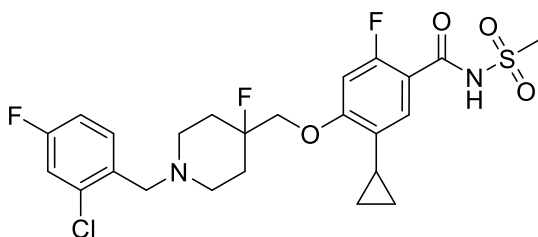
5

**4-((1-(3-cloro-5-ciclopropoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-
5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

10 Método A LCMS (ESI): TA = 5,92 min, m/z 551,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 3H), 6,83 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,83-0,78 (m, 2H), 0,87-0,66 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 2H).

15

Ejemplo 29

20

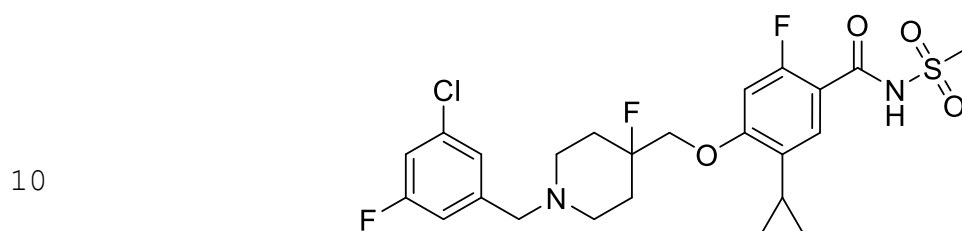
**4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-
5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

25

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,37 min, m/z: 531,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57-7,53 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,05-1,79 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 30



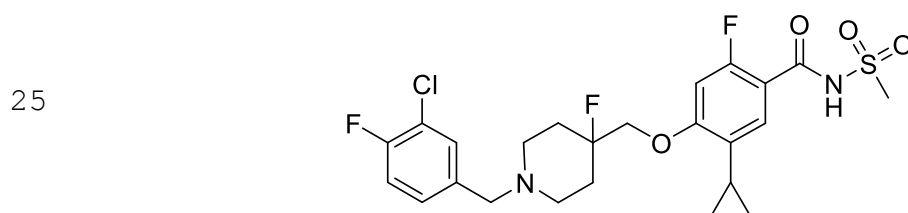
4-((1-(3-cloro-5-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

15

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.

Método A LCMS (ESI): TA = 5,08 min, m/z: 531,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 5H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 31



4-((1-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

5

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 18**.

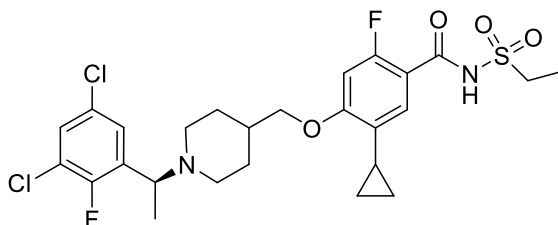
Método A LCMS (ESI): TA = 5,30 min, m/z 531,1 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,20

10 (d, J = 20,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,09-1,76 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 32

15



20 **(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

El enantiómero se separó mediante SFC quirál del racemato, la

25 segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)etil)

piperidin-4-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida.

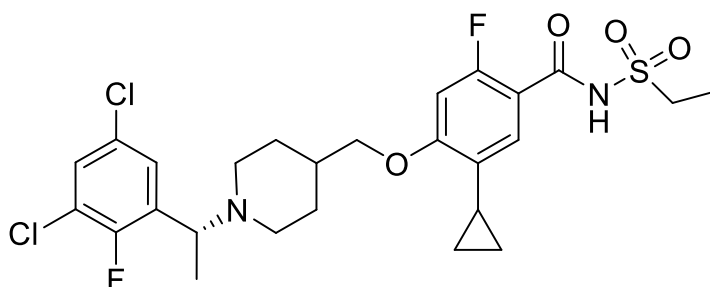
HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 70:30; flujo: 3 mL/min; temperatura de columna: 40,0 °C, TA = 4,05 min).

5 Método A LCMS (ESI): TA = 6,23 min, m/z 575,2, 577,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,36-3,00 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 5H), 1,55-1,44 (m, 1H),
10 1,41-1,35 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H).

Ejemplo 33

15



20

(R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

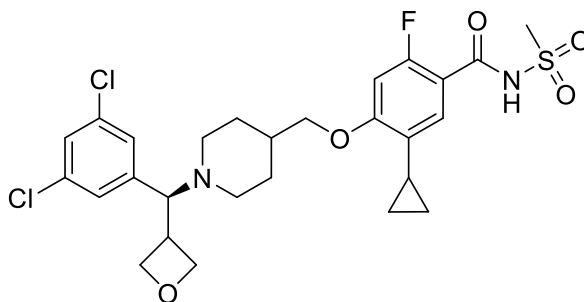
El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

25 (R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-N-(etilsulfonil)-2-fluorobenzamida.

HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1 % de NH₄OH), A:B = 70:30; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,0 °C, TA = 3,71 min).
Método A LCMS (ESI): TA = 6,20 min, m/z 575,2, 577,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,36-3,00 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 5H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H).

Ejemplo 34



(S)-5-ciclopropil-4-((1-((3,5-diclorofenil)(oxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

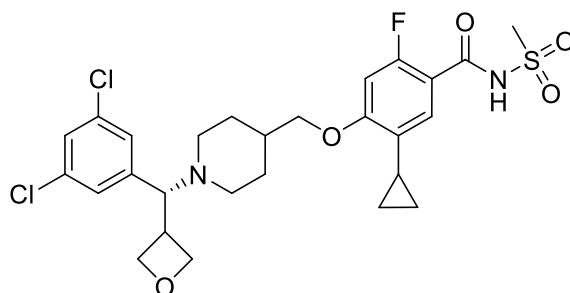
El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria

(R)-5-ciclopropil-4-((1-((3,5-diclorofenil)(oxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

da. HPLC quiral (columna: AS-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de DEA), A:B = 75:25; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40 °C, TA = 4,41 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,30 min, m/z: 585,2, 587,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,05 (s, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 4H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,18-1,15 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

Ejemplo 35

15

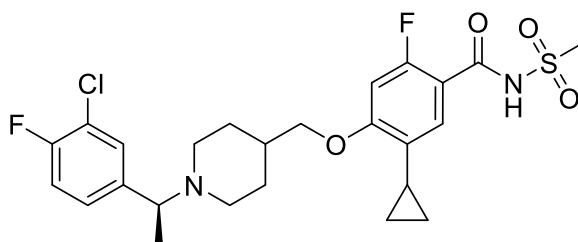
20 **da**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

(R)-5-ciclopropil-4-((1-((3,5-diclorofenil)(oxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzami

da. HPLC quiral (columna: AS-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de DEA), A:B = 75:25; flujo: 3 mL/min; temperatura de columna: 40 °C, TA = 3,73 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,31 min, m/z: 585,2, 587,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (s, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 4H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,18-1,15 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

Ejemplo 36



(S)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

20

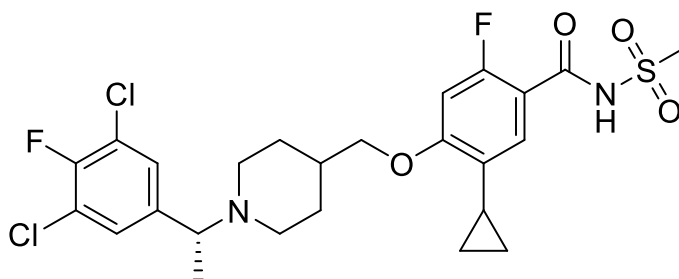
El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-4-((1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

25

HPLC quiral (columna: OD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: A:

n-Hexano (0,1 % de DEA), B:EtOH (0,1 % de DEA), A:B = 50:50; flujo: 3 mL/min, temperatura de columna: 40,2 °C; TA = 10,82 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,33 min, m/z: 527,2 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 3H), 1,45-1,38 (m, 5H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H).

10 Ejemplo 37



15

(R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)etil) piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.
 HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de DEA), A:B = 70:30; flujo:

2,1 mL/min, temperatura de columna: 40,2 °C; TA = 5,53 min).

Método A LCMS (ESI): TA = 6,06 min, m/z 561,0, 563,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58-7,57 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4

Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H),

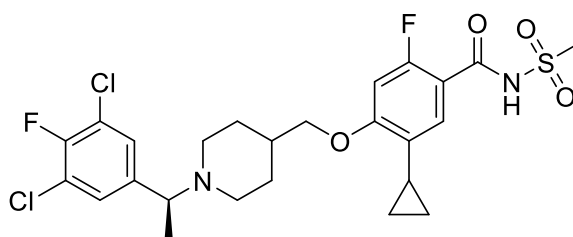
5 3,78-3,77 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,93-2,90

(m, 1H), 2,14-2,12 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,85-1,78 (m,

3H), 1,41-1,35 (m, 5H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 2H).

Ejemplo 38

10



15 **(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)etil)
piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**.

El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la

20 primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria

(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)etil)

piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

HPLC quiral (columna: AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A:

CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,5 % de DEA), A:B = 70:30; flujo:

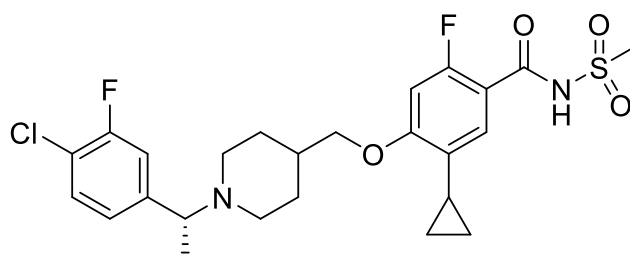
25 2,1 mL/min, temperatura de columna: 39,9 °C; TA = 4,70 min).

Método A LCMS (ESI): TA = 6,07 min, m/z 561,0, 563,0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58-7,57 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80-3,79 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 3H), 1,42-1,36 (m, 5H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 2H).

Ejemplo 39

10



(R)-4-((1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

15

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la primera fracción de elución se denominó de manera arbitraria (R)-4-((1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.

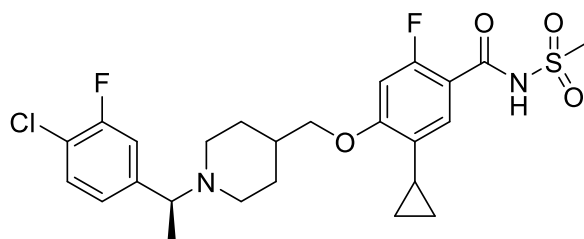
HPLC quiral (columna: OJ-H, $4,6 \times 250$ mm, $5 \mu\text{m}$; fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: MeOH (0,1% de DEA), A:B = 75:25; flujo: 3,0 mL/min, temperatura de columna: $40,2^\circ\text{C}$; TA = 4,16 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,62 min, m/z 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83

(d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,81 (brs, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 3H), 1,46-1,37 (m, 5H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

5

Ejemplo 40

10



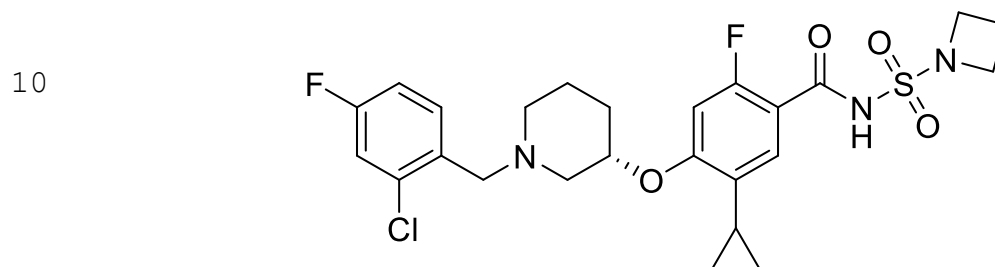
15 **(S)-4-((1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

El compuesto se sintetizó de la misma forma que el **Ejemplo 1**. El enantiómero se separó mediante SFC quiral del racemato, la segunda fracción de elución se denominó de manera arbitraria (S)-4-((1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida. HPLC quiral (columna: OJ-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm; fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,1% de DEA), A:B = 75:25; flujo: 3,0 mL/min, temperatura de columna: 40,2 °C; TA = 4,94 min). Método A LCMS (ESI): TA = 5,62 min, m/z 527,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400

191

MHz, DMSO- d_6) δ 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (brs, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,47-1,37 (m, 5H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H).

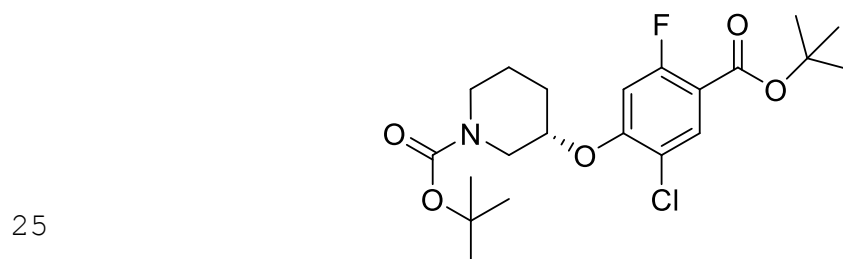
Ejemplo 41



(*S*)-*N*-(azetidin-1-ilsulfonil)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil
15)piperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzamida

Etapas 1

Preparación de
20 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin
a-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



A una solución de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (11,0 g, 54,7 mmol) y 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo (16,3 g, 65,6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (40 mL), se agregó carbonato de cesio (35,6 g, 109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 72 horas en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con elución con cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo de 5-40 % y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (21,0 g, 89 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 3H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,57 (s, 9H), 1,40 (br s, 9H).

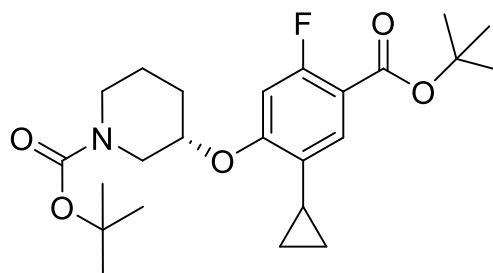
Etapa 2

Preparación de

3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)pip

5 eridina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

10



A una solución de 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (20,0 g, 46,5 mmol) y ácido ciclopropilborónico (7,99 g, 93,0 mmol) en tolueno (120 mL) y agua (12 mL) se agregó fosfato de potasio tribásico (39,5 g, 186 mmol), acetato de paladio (II) (1,04 g, 4,65 mmol), y tetrafluoroborato de fosfonio de triciclohexilo (3,43 g, 9,30 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con elución con cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo

15

20

25

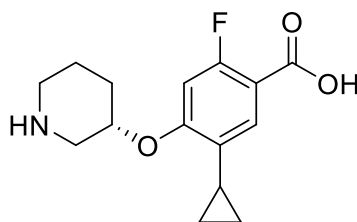
de 5-40 % y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (20,0 g, 90 % de rendimiento):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 4H),
 5 2,02-1,87 (m, 4H), 1,63-1,55 (s, 10H), 1,37 (br s, 9H),
 0,88-0,85 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 2H).

Etapa 3

10 Preparación de ácido
 (S)-5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-3-iloxi)benzoico

15



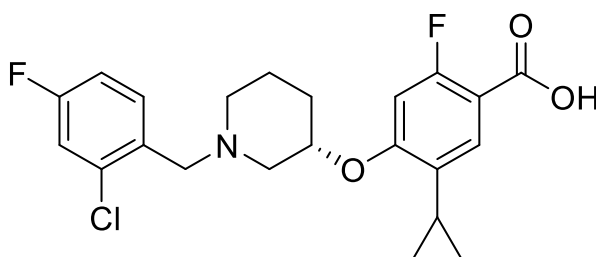
A una solución de
 3-(4-(*tert*-butoxycarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (8,40 g, 19,3 mmol)
 20 en diclorometano (50 mL), se agregó ácido trifluoroacético (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético (9,0 g, rendimiento cuantitativo): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
 25 8,98-8,68 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,84 (br, 1H), 3,42-3,12 (m, 4H), 2,31-2,12 (m, 1H),

1,95-1,68 (m, 4H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0,69-0,53 (m, 2H).

Etapa 4

5 Preparación de ácido
(S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic
lopropil-2-fluorobenzoico

10



A una solución de ácido
(S)-5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-3-iloxi)benzoico
15 (2,02 g, 7,23 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,49 g,
9,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó
triacetoxiborohidruro de sodio (2,76 g, 13,0 mmol). La mezcla
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas
y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de
20 etilo (50 mL), se lavó con cloruro de amonio acuoso (solución
al 25 %, 2 x 25 mL); se secó en sulfato de sodio anhidro y se
concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
cromatografía en columna en gel de sílice con elución con
cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo
25 al 10-60 % que contenía ácido acético al 0,2 % y hexanos para
proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo

claro (1,75 g, 58 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 424,0, 422,0
(M + 1).

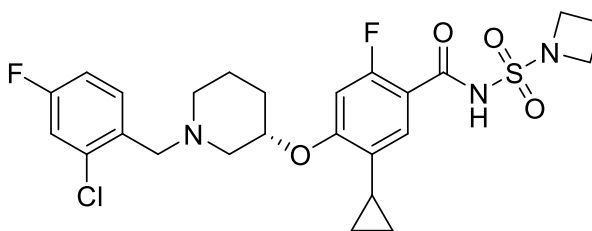
5

Etapa 5

Preparación

de

10 (S)-N-(azetidín-1-il-sulfonil)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)
)piperidín-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzamida



15

A una mezcla de ácido
(S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidín-3-il)oxi)-5-cic
lopropil-2-fluorobenzoico (0,14 g, 0,32 mmol),
20 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g, 0,80
mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,20 g, 1,60 mmol) en
diclorometano anhidro (5 mL) se agregó azetidina-1-sulfonamida
(0,09 g, 0,64 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla
resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla
25 se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con cloruro de
amonio acuoso (solución al 25 %, 2 x 25 mL), se secó en sulfato

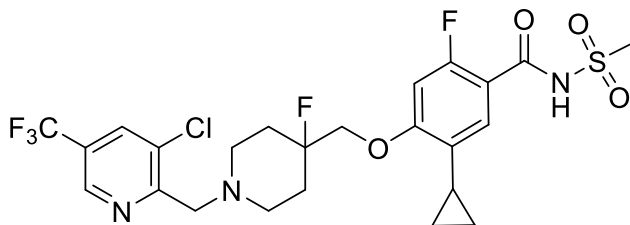
de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío.

Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 10-100 % en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro

5 (0,09 g, 49 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (br, 1H), 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 4H), 4,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 3H),
10 2,09-2,03 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 542,0, 540,0 ($M + 1$).

Ejemplo 42

15



20 **4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

Etapa 1

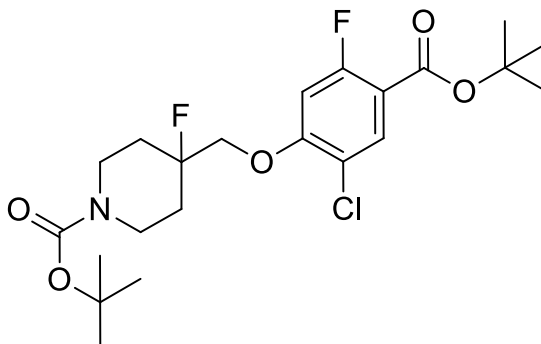
25

Preparación

de

4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



10 A una mezcla de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,20 g, 13,7 mmol) y 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *tert*-butilo (3,40 g, 13,7 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se agregó carbonato de cesio (8,94 g, 27,5 mmol) y la mezcla

15 de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se concentró al vacío y el

20 residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora (6,6 g, 73 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,90-4,10 (m, 3H), 3,07 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,84-1,56 (m, 2H), 1,51 (s,

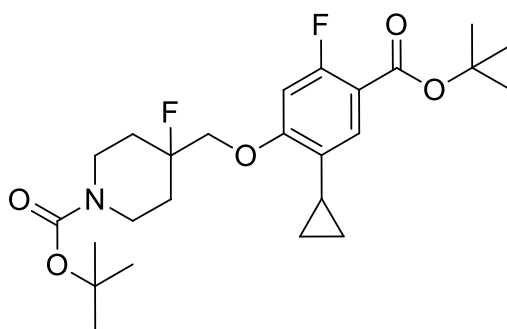
25

(H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 464,1, 462,1 (M + 1).

Etapa 2

5 Preparación de
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)me
til)4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10



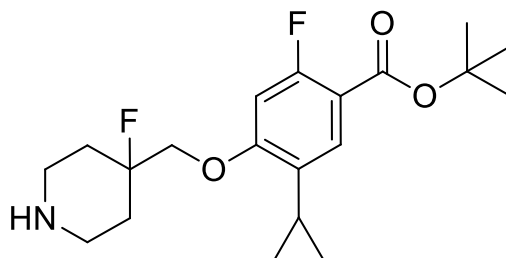
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 2),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin
a-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo con
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)metil)-4
-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto
20 del título se obtuvo como una goma incolora (0,8 g, 79 % de
rendimiento): MS (ES+) m/z 468,6 (M + 1).

Etapa 3

25 Preparación de clorhidrato de
5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be

nzoato de *terc*-butilo

5



A una solución de 4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)metil)4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 g, 1,72 mmol) en dioxano (2,4 mL), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,8 mL, 4,0 N). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el solvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,60 g, 63 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H), 3,31-3,20 (m 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,04-1,92 (M, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,91-0,85 (M, 2H), 0,60-0,54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 368,2 (M + 1).

20

Etapa 4

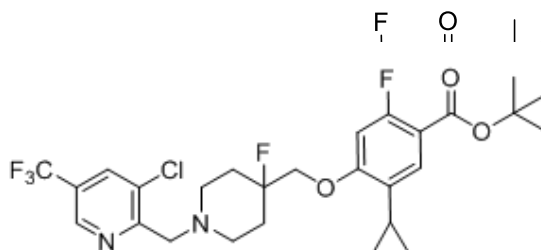
25

Preparación

de

4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

5



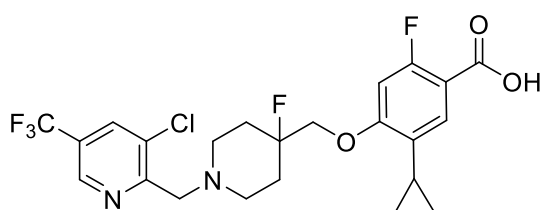
10

A una mezcla de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo (0,88 g, 2,17 mmol) y 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina (0,50 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 mL) se agregó carbonato de potasio (0,90 g, 6,52 mmol) y yoduro de sodio (0,98 g, 6,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 horas y se inactivó mediante adición de 20 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL); las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 5-40 % y hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,82 g, 67 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 563,2, 561,2 ($M + 1$).

Etapa 5

Preparación de ácido

4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 5 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico



10

A una solución de

4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 15 *terc*-butilo (0,80 g, 1,42 mmol) en diclorometano (30 mL) se
 agregó ácido trifluoroacético (3 mL). Se agitó la mezcla de
 reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente
 se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título
 como sal de ácido trifluoroacético (9,0 g, rendimiento
 20 cuantitativo): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,61 (br, 1H), 8,67 (s,
 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 12,4$
 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H),
 3,53-3,45 (m, 2H), 2,66-2,30 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H),
 0,89-0,86 (m, 2H), 0,59-0,57 (m, 2H).

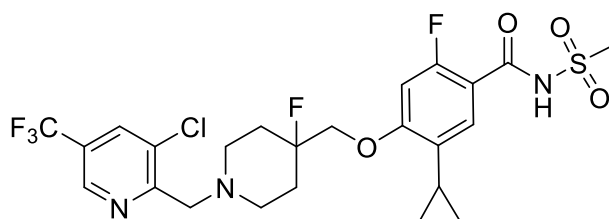
25

Etapa 6

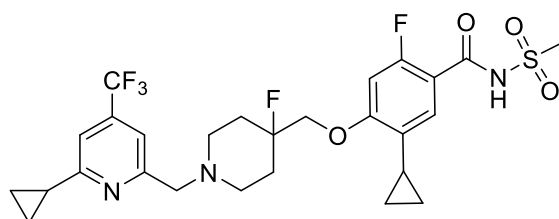
Preparación

de

4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 5),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
(*S*)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic-
lopropil-2-fluorobenzoico con ácido
4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu-
15 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y
azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto
del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,05 g, 26 % de
rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (br, 1H),
9,93-8,92 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H),
6,96 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 20,8 Hz, 2H), 3,92 (s,
20 2H), 3,27 (s, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H),
2,06-1,72 (m, 5H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H); MS
(ES+) m/z 584,1, 582,1 ($M + 1$).

Ejemplo 43

5

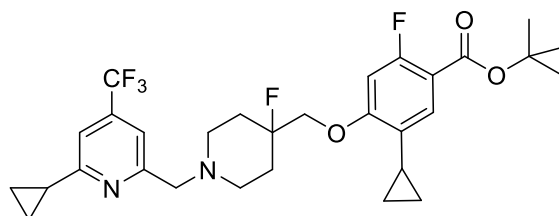
5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

10 Etapa 1

Preparación

de

5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzo

15 ato de *terc*-butilo

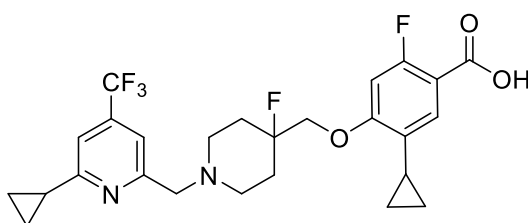
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con
2-(clorometil)-6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridina, el
compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro
25 (0,70 g, 56 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 567,2 ($M + 1$).

Etapa 2

Preparación de ácido

5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pirid
 5 in-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzo
 ico

10



15

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 15 *terc*-butilo con
 5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pirid
 in-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzo
 ato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un
 20 aceite amarillo claro (rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z
 511,2 ($M + 1$).

Etapa 3

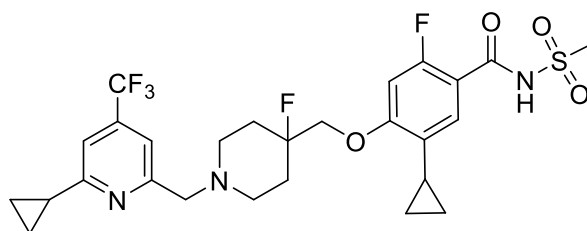
25

Preparación de

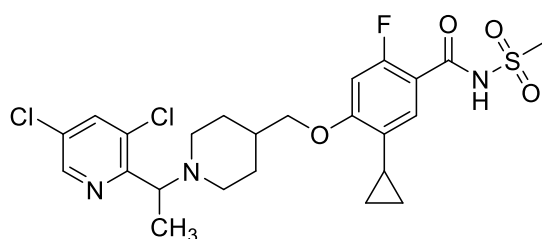
5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pirid

in-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 10 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con ácido
 5-ciclopropil-4-((1-((6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzo
 15 ico, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro
 (0,06 g, 33 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,83
 (br, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),
 6,97 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 20,6$ Hz, 2H), 3,80 (s,
 2H), 3,26 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H),
 20 2,32-2,21 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 1H),
 1,04-0,97 (m, 4H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H); (^1H
 NMR muestra una pequeña cantidad de acetonitrilo); MS (ES+) m/z
 588,1 ($M + 1$).

Ejemplo 44

5

5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

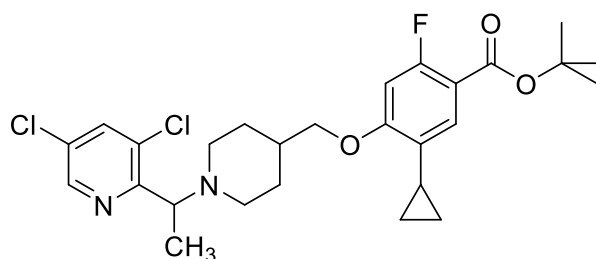
10 Etapa 1

Preparación

de

5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

15



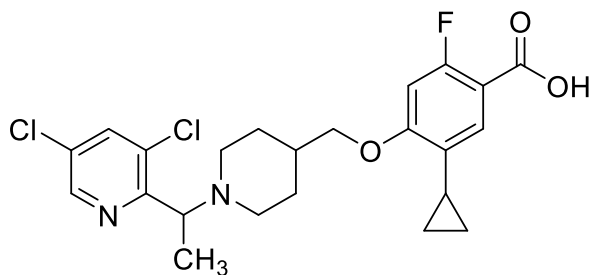
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be
nzoato de *terc*-butilo con
5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de
25 *terc*-butilo para reemplazar
3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con

3,5-dicloro-2-(1-cloroetil)piridina, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro (0,60, 48 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 525,1, 523,2 (M+1).

5 Etapa 2

Preparación de ácido
5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperi
din-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico

10



15

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
20 *terc*-butilo con
5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperi
din-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo, el
compuesto del título se obtuvo como un aceite (rendimiento
cuantitativo): MS (ES-) m/z 467,1, 465,1 (M - 1).

25

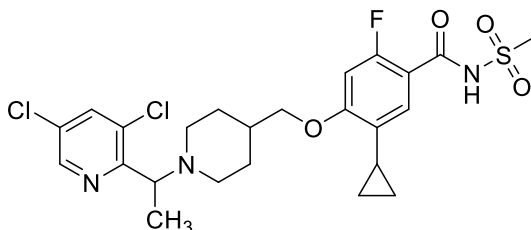
Etapa 3

Preparación

de

5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

5



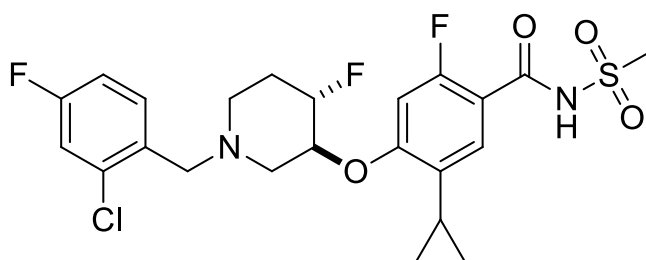
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
con ácido

15 5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)piperi
din-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico, el compuesto del título se
obtuvo como un sólido incoloro (0,10 g, 20 % de rendimiento):
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (br, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,2
Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),
20 6,83 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,51 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (d,
J = 5,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,57-2,54 (m,
1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,91 (s, 3H),
1,82-1,79 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 4H), 0,90-0,83 (m, 2H),
0,64-0,59 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 546,1, 544,1 (*M* + 1).

25

Ejemplo 45

5

***trans***

**4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-
5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida**

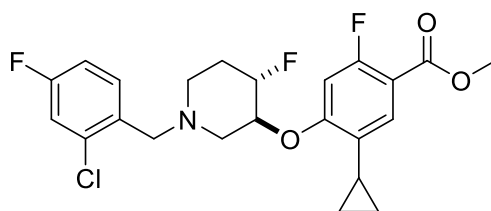
10

Etapa 1

Preparación de *trans*

4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-

15 5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo



20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 4),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
(*S*)-5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-3-iloxi)benzoico
con

25 4-(((3*S*,4*S*)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo, el

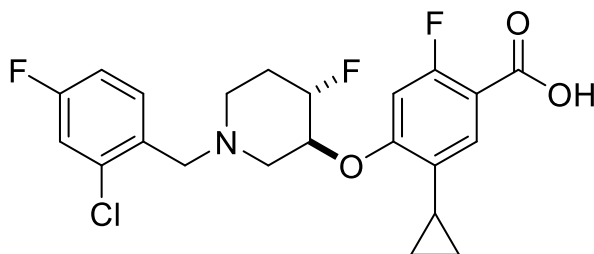
compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (0,70 g, 69 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 456,0, 454,0 ($M + 1$).

Etapa 2

5

Preparación de ácido *trans* 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

10



15 Una mezcla de *trans* 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo (0,70 g, 1,54 mmol) e hidróxido de litio en tetrahidrofurano (12 mL) y agua (4 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas y se concentró al vacío.

20 El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se extrajo con solución de hidróxido de sodio 1N (3 x 40 mL). Se combinaron las capas acuosas y se acidificaron con clorhidrato 3N, y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron

25 en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título

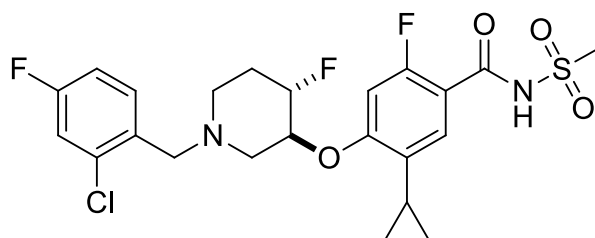
como un sólido incoloro (0,42 g, 62 % de rendimiento): MS (ES-) m/z 440,1, 438,1 (M - 1).

Etapas 3

5

Preparación de *trans* 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

10



15

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapas 5), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido (S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico con ácido *trans* 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo como un

20

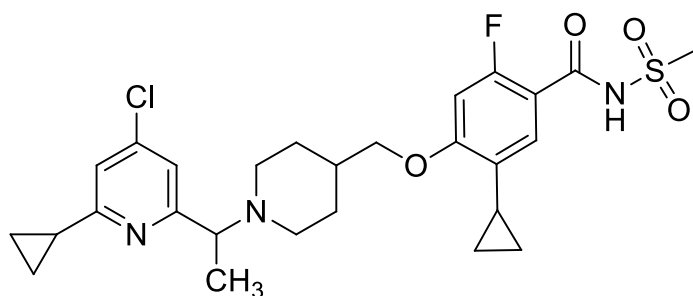
sólido incoloro (0,19 g, 40 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (br, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 4,74 (br, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 2H),

25

0,71-0,68 (m, 2H); MS (ES+) m/z 519,1, 517,0 (M + 1).

Ejemplo 46

5

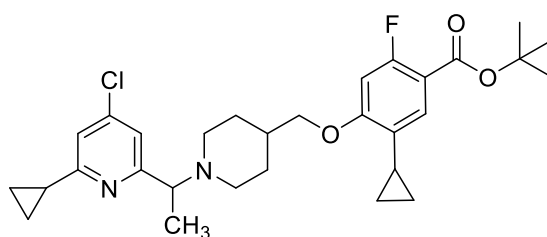


10 **4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

Etapa 1

Preparación de
15 4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

20



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be
25 nzoato con
5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de

terc-butilo y

3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con

4-cloro-2-(1-cloroetil)-6-cloropiridina, el compuesto del

título se obtuvo como un aceite amarillo claro (1,40, 64 % de

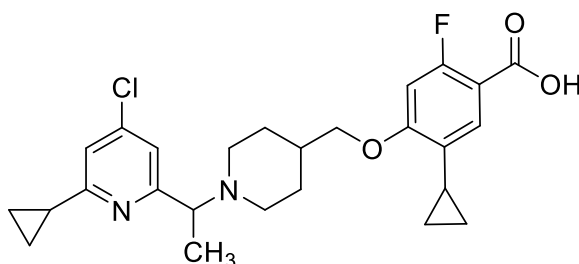
5 rendimiento): MS (ES+) 531,3, 529,3 (M + 1).

Etapas 2

Preparación de ácido

10 4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-
4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

15



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapas 5),

y haciendo las variaciones necesarias para reemplazar

4-((1-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu

20 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de

terc-butilo con

4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-

4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo,

el compuesto del título se obtuvo como un aceite (rendimiento

25 cuantitativo): MS (ES+) *m/z* 475,2, 473,2 (M + 1).

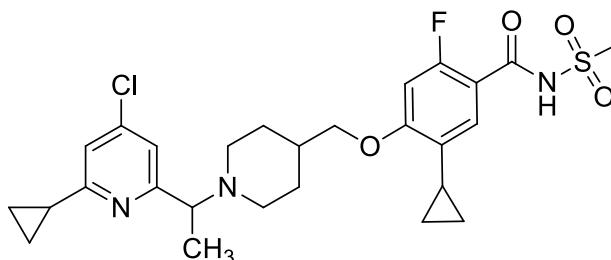
Etapa 3

Preparación

de

4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-
 5 4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzam
 ida

10



15

20

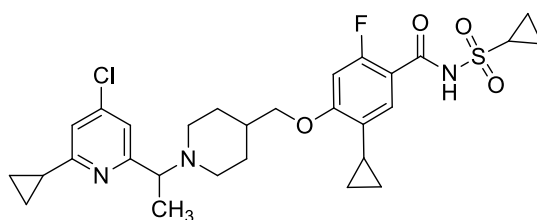
25

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 (*S*)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic
 lopropil-2-fluorobenzoico con ácido
 4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-
 4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y
 azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto
 del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,14 g, 13 % de
 rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (br s, 1H),
 7,45-7,46 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
 6,85 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,14-4,15 (m, 1H), 3,93 (d, J = 5,5
 Hz, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,63-2,53 (m, 2H),
 2,19-2,11 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 4H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,45

(d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 4H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,65-0,60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 552,2, 550,2 ($M + 1$).

Ejemplo 47

5



10

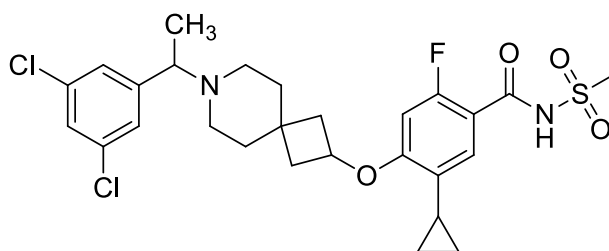
4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2-fluoro benzamida

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido (S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico con ácido 4-((1-(1-(4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y
20 azetidina-1-sulfonamida con ciclopropanosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,09 g, 14 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (br s, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,93-3,91 (m, 3H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,17-1,96 (m,

25

217
 2H), 1,85-1,83 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99-0,84 (m, 10H), 0,65-0,59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 578,2, 576,2 ($M + 1$).

5 Ejemplo 48



10

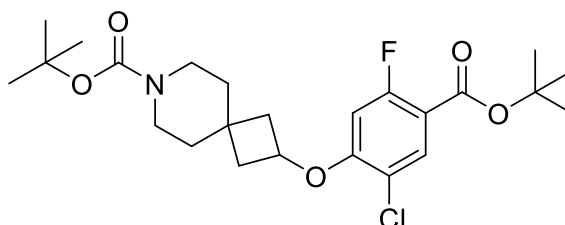
5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)oxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

Etapas 1

15

Preparación de
 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo

20



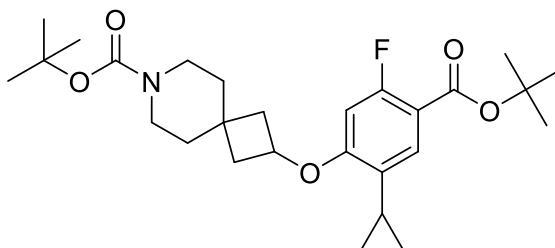
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapas 1),
 25 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo con

2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (5,40 g, 56 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 13H), 1,43 (s, 9H).

Etapas 2

10 Preparación de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo

15



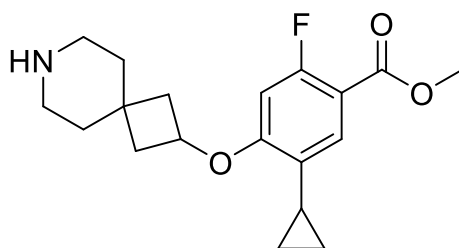
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapas 2), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 20 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin a-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo con 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (3,45 g, 66 % de 25 rendimiento): MS (ES+) m/z 476,3 ($M + 1$).

Etapa 3

Preparación de

4-((7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobe

5 nzoato de metilo



10

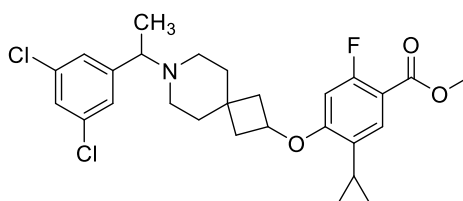
Se agregó ácido sulfúrico (5 ml) por goteo a una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (3,40 g, 7,15 mmol) en metanol (30 ml) y la solución de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Se concentró el solvente y se basificó el residuo a pH = 10 con una solución de hidróxido de sodio 5,0 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,16 g, 91 % de rendimiento); MS (ES+) m/z 334,2 (M + 1).

25

Etapa 4

Preparación de

5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3
5 .5]nonan-2-il)oxi)-2-fluorobenzoato de metilo



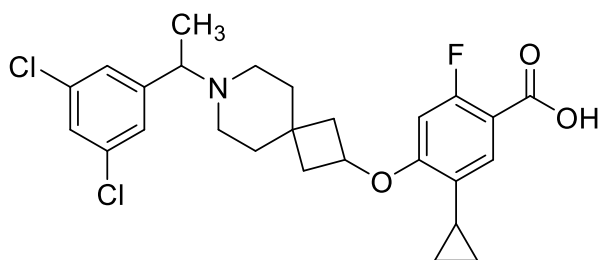
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be
nzoato de *tert*-butilo con
4-((7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobe
15 nzoato de metilo y para reemplazar
3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con
4-metilbencenosulfonato de 1-(3,5-diclorofenil)etilo, el
compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro
(rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 508,1, 506,2 ($M + 1$).

20

Etapa 5

Preparación de ácido

5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3
25 .5]nonan-2-il)oxi)-2-fluorobenzoico



5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 45 (Etapa 2), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar *trans* 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo con

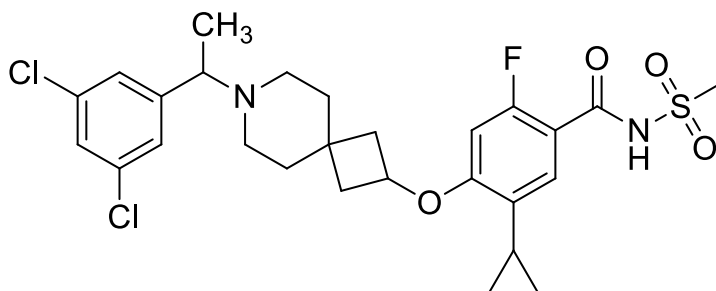
10 5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)oxi)-2-fluorobenzoato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 494,2, 492,2 ($M + 1$).

15 Etapa 6

Preparación de

5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)oxi)-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

20

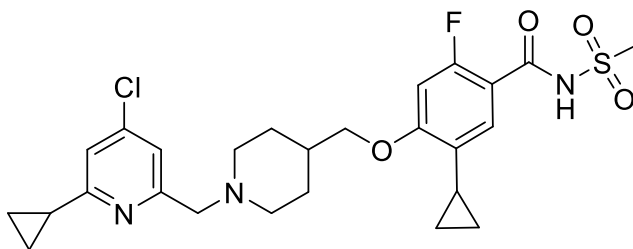


25

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 5),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 (S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic
 5 lopropil-2-fluorobenzoico con ácido *trans*
 4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-fluoropiperidin-3-il)oxi)-
 5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y azetidina-1-sulfonamida con
 metanosulfonamida con ácido
 5-ciclopropil-4-((7-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-7-azaspiro[3
 10 .5]nonan-2-il)oxi)-2-fluorobenzoico y para reemplazar
 azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto
 del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,25 g, 43 % de
 rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,1 (br s, 1H),
 7,54-7,53 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),
 6,63 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H),
 15 3,18 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,92-1,91
 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 4H), 1,36 (d, *J* = 6,7
 Hz, 3H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H); MS (ES+) *m/z*
 571,2, 569,2 (*M* + 1).

20

Ejemplo 49



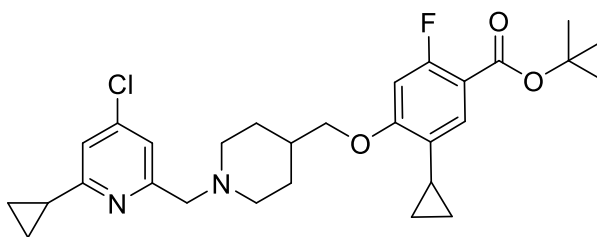
25

4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

5 Etapa 1

Preparación de
4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

10



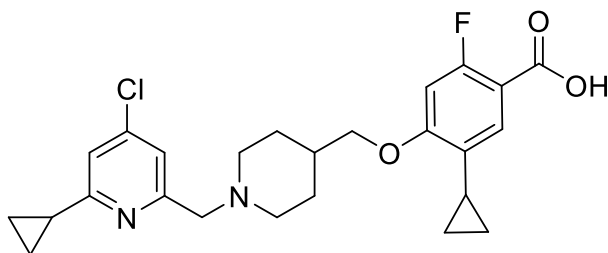
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
(*S*)-5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-3-iloxi)benzoico
con 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato
de *terc*-butilo y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído con
20 4-cloro-6-ciclopropilpicolinaldehído, el compuesto del título
se obtuvo como una goma que se utilizó sin purificación
adicional: MS (ES+) *m/z* 517,2, 515,2 (*M* + 1).

25

Etapa 2

Preparación de ácido

4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4
 5 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico



10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 15 *terc*-butilo con
 4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4
 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo,
 el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,29
 g, 57 % de rendimiento en dos etapas): MS (ES-) *m/z* 459,2, 457,2
 20 (M - 1).

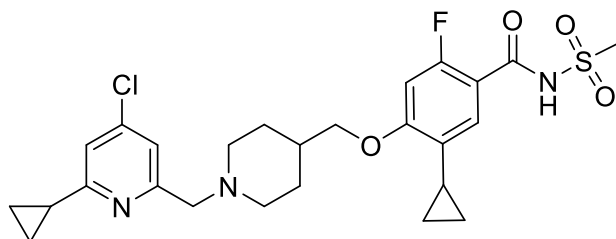
Etapa 3

Preparación de

25 4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4
 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzami

da

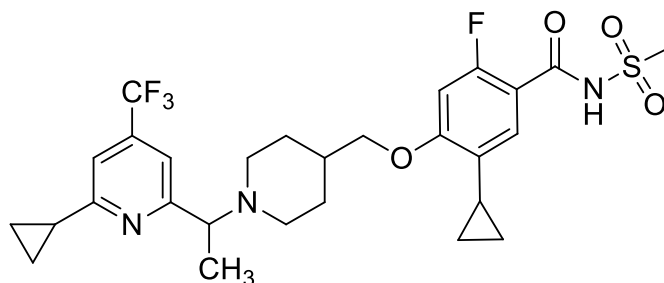
5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 (S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic
 10 lopropil-2-fluorobenzoico con ácido
 4-((1-((4-cloro-6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)piperidin-4
 -il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y
 azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto
 del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,07 g, 21 % de
 15 rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (br s, 1H),
 7,40-7,39 (m, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
 6,85 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s,
 2H), 3,12-3,07 (m, 5H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,17-2,121 (m, 1H),
 2,05-1,97 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,55-1,44 (m, 2H),
 20 1,00-0,85 (m, 6H), 0,65-0,60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 538,2, 536,2
 (M + 1).

Ejemplo 50

5



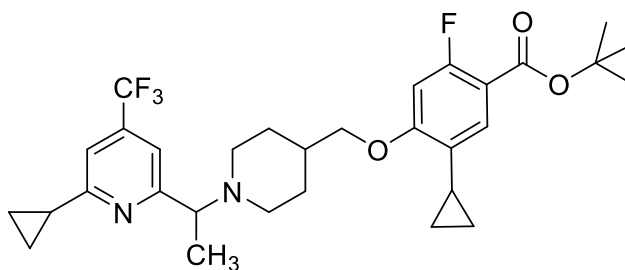
10 **5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida**

Etapa 1

15

Preparación de
5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de
terc-butilo

20



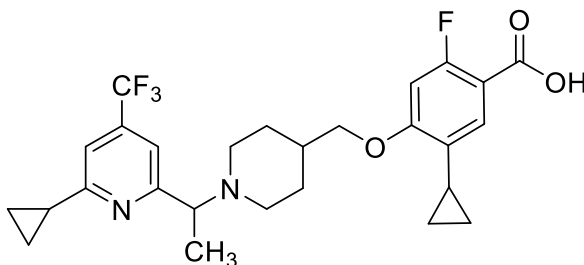
25

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be
 nzoato con
 5 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de
 terc-butilo y
 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con
 2-(1-cloroetil)-6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridina,
 el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro
 10 (0,90 g, 38 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 563,3 (M + 1).

Etapa 2

Preparación de ácido
 15 5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pir
 idin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico

20



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
 25 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 4-((1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu

oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
terc-butilo con

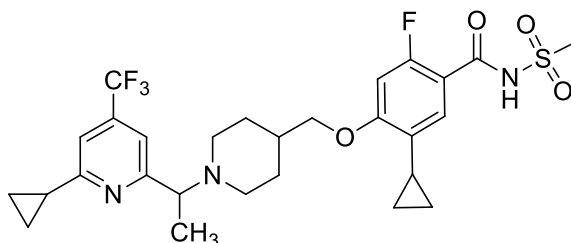
5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pir
idin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoato de

5 terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un aceite
(rendimiento cuantitativo): MS (ES-) m/z 505,3 (M - 1).

Etapas 3

10 Preparación de
5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pir
idin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-*N*-(metilsulf
onil)benzamida

15

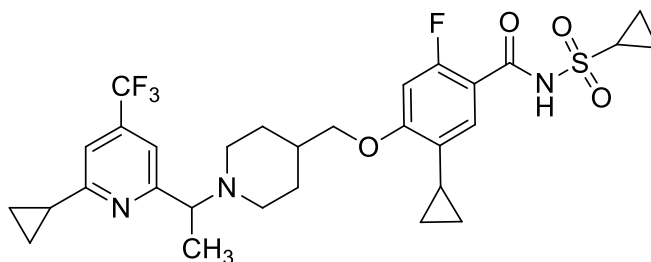


20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapas 6),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
(*S*)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-cic
lopropil-2-fluorobenzoico con ácido
5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)pir
idin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico y
azetidina-1-sulfonamida con metanosulfonamida, el compuesto
25 del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,11 g, 16 % de
rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (br s, 1H), 7,69

(s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,23 (br, 1H), 3,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,34-3,07 (m, 6H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 5H), 1,06-1,04 (m, 4H), 0,89-0,86 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 584,2 ($M + 1$).

Ejemplo 51

10



15

5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(ciclopropilsulfoni)l)-2-fluorobenzamida

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido (S)-4-((1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico con ácido 5-ciclopropil-4-((1-(1-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico y azetidina-1-sulfonamida con ciclopropanosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,13 g, 18 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),

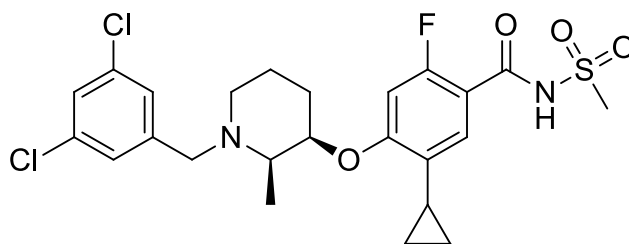
25

230

6,86 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 3H), 3,34 (br, 2H),
 3,12-2,97 (m, 3H), 2,33-2,29 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H),
 1,82-1,83 (m, 3H), 1,46-1,38 (m, 5H), 1,02-0,86 (m, 8H),
 0,63-0,62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 610,2 (M + 1).

5

Ejemplo 52



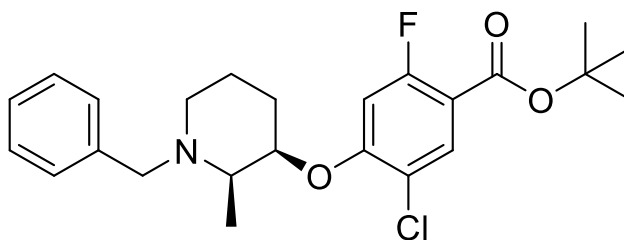
10

5-ciclopropil-4-(((2R,3R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

15 Etapa 1

Preparación de
 4-(((2R,3R)-1-bencil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-5-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

20



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar

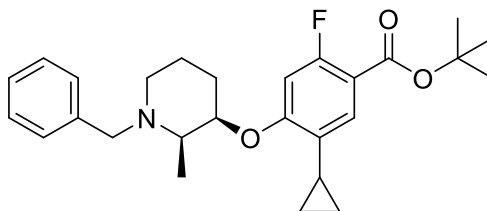
3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con (2*R*, 3*R*)-1-bencil-2-metilpiperidin-3-ol (preparado según el procedimiento descrito por Peter H. Huy et ál., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5178), se obtuvo el compuesto del título (0,21 g, 12 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido: MS (ES+) *m/z* 436,3, 434,2 (*M* + 1).

Etapas 2

10

Preparación de 4-(((2*R*,3*R*)-1-bencil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

15



Una mezcla de 4-(((2*R*,3*R*)-1-bencil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-5-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,48 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,063 g, 0,73 mmol), y fosfato de potasio tribásico (0,46 g, 2,16 mmol) en tolueno (10 mL) y agua (0,5 mL) se hizo burbujear con argón durante 10 minutos. Se agregó tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,035 g, 0,096 mmol) y acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,048 mmol) y la mezcla

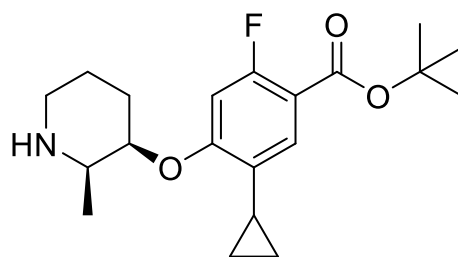
de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna que eluye con un gradiente de 0 a 25 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 71 %) como un aceite incoloro: MS (ES+) m/z 441,3 (M + 1).

10

Etapas 3

Preparación de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(((2*R*,3*R*)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)benzoato de *terc*-butilo

15



20

A una mezcla de 4-(((2*R*,3*R*)-1-bencil-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (0,14 g, 0,32 mmol) y formiato de amonio (0,20 g, 3,20 mmol) en metanol (7 mL) se agregó paladio al 10 % sobre carbono (0,015 g). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a

25

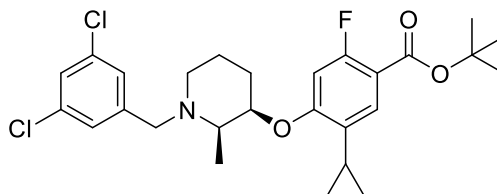
temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (40 mL), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,119 g, 100 %) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 350,3 (M + 1).

Etapas 4

10

Preparación de 5-ciclopropil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo

15



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapas 4), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *tert*-butilo con 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(((2*R*,3*R*)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)benzoato de *tert*-butilo y 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con 1,3-dicloro-5-(clorometil)benceno, el compuesto del título se

obtuvo como un aceite incoloro (0,14 g, 99 % de rendimiento):

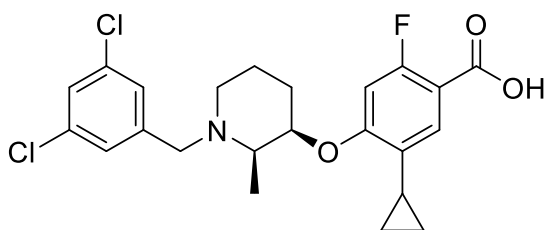
MS (ES+) m/z 510,2, 508,2 ($M + 1$).

Etapa 5

5

Preparación de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-ciclopropil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-2-fluorobenzoico

10



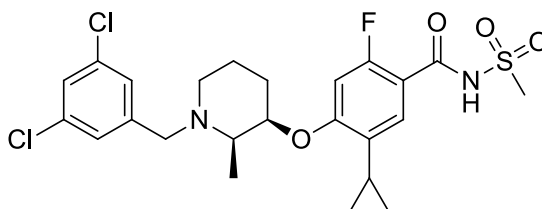
A una solución de 15 5-ciclopropil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,28 mmol) en diclorometano (3 mL), se agregó ácido trifluoroacético (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para proporcionar el 20 compuesto del título como un sólido incoloro (0,16 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 454,0, 452,1 ($M + 1$).

Etapa 6

25 Preparación de 5-ciclopropil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpiperidin-3-il)oxi)-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo

ridin-3-il)oxi)-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

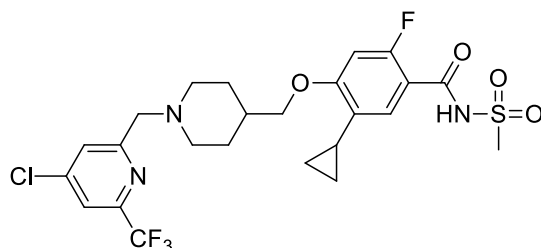
5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 10 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con sal de ácido trifluoroacético de ácido
 5-ciclopropil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-diclorobencil)-2-metilpipe
 15 ridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzoico (0,158 g, 0,28 mmol) y luego
 de la purificación del residuo mediante HPLC semipreparativa
 (agua y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %), el
 compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,027
 g, 15 % de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83-8,61
 20 (m, 1H), 7,67-7,54 (m, 1H), 6,67-6,54 (m, 1H), 7,36-7,27 (m,
 3H), 4,58-4,44 (m, 1H), 3,77-3,49 (m, 2H), 3,41 (s, 3H),
 3,28-3,12 (m, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H),
 2,14-1,98 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 4H), 1,18-1,02 (m, 3H),
 1,02-0,88 (m, 2H), 0,76-0,55 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 531,1, 529,1
 25 (M + 1).

Ejemplo 53

5

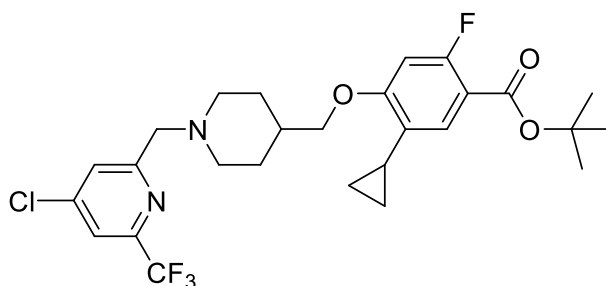


4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
 din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)be
 10 nzamida

Etapa 1

Preparación de
 15 4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
 din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 terc-butilo

20



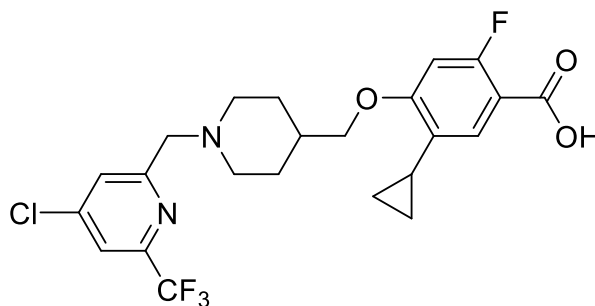
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 4),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 25 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina con
 5-ciclopropil-2-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de

terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (0,58 g, 63 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 545,3, 543,1 ($M + 1$).

5 Etapa 2

Preparación de sal de ácido trifluoroacético de ácido 4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

10



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo con

20 4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,51 g, 79 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 489,0, 487,0 ($M + 1$).

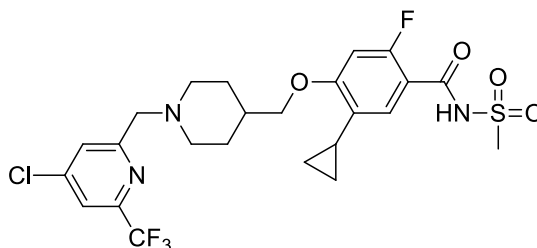
25

Etapa 3

Preparación

de

4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
 5 din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)be
 nzamida

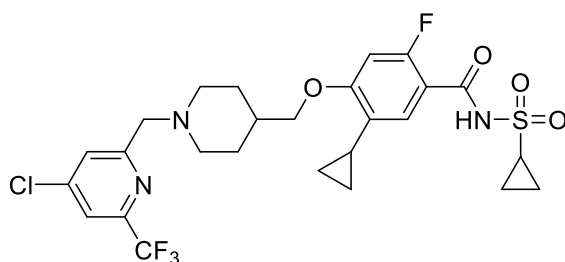


10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

15 con sal de ácido trifluoroacético de ácido
 4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
 din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico, el
 compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,045

g, 13 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77-7,73
 20 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 6,63-6,53 (m, 1H), 3,94-3,85 (m,
 2H), 3,74 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,28-2,16
 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,60-1,43 (m,
 3H), 0,99-0,89 (m, 2H), 0,71-0,61 (m, 2H) (Nota: faltó un protón
 NH debido al intercambio de CDCl_3); MS (ES-) m/z 562,1, 564,1
 25 (M - 1).

Ejemplo 54

**4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-N-(metilsulfonil)be
nzamida**

10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

15 con sal de ácido trifluoroacético de ácido
4-((1-((4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperi
din-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y

metanosulfonamida con ciclopropanosulfonamida, luego de la
purificación del residuo en bruto mediante HPLC

20 semipreparativa (agua y acetonitrilo con ácido
trifluoroacético al 0,1 %), el compuesto del título se obtuvo

como un sólido incoloro (0,085 g, 29 % de rendimiento): ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7,73 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H),

7,30-7,25 (m, 1H), 6,64-6,53 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H),

25 3,78-3,70 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H),

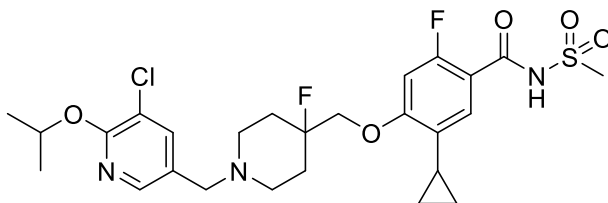
2,31-2,15 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H),

240

1,62-1,40 (m, 5H), 1,22-1,07 (m, 2H), 1,01-0,88 (m, 2H),
 0,74-0,60 (m, 2H); MS (ES-) m/z 592,2, 590,1 (M - 1).

Ejemplo 55

5

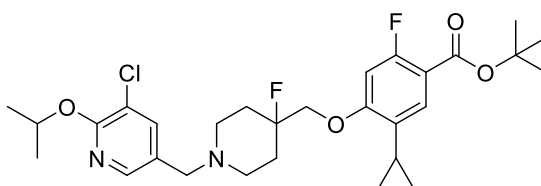


4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropip
 eridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil
)benzamida

Etapas 1

15 Preparación de
 4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropip
 eridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 terc-butilo

20



A una solución de 5-cloro-6-isopropoxinicotinaldehído (1,15 g,
 5,76 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se agregó
 25 clorhidrato de
 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)be

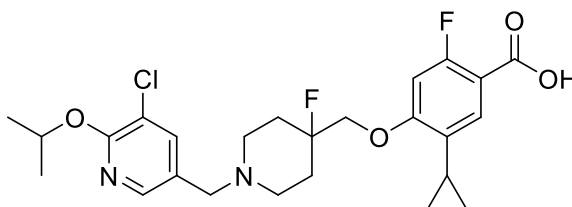
241

nzoato de *tert*-butilo (1,78 g, 4,41 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,82 g, 13,3 mmol). La reacción agitada a temperatura ambiente durante 17 horas se inactivó entonces con metanol (10 mL). El solvente de reacción se concentró a un cuarto del volumen, se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con elución con cromatografía en columna con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,18 g, 49 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,64-0,59 (m, 2H).

Etapa 2

Preparación de ácido 4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

25



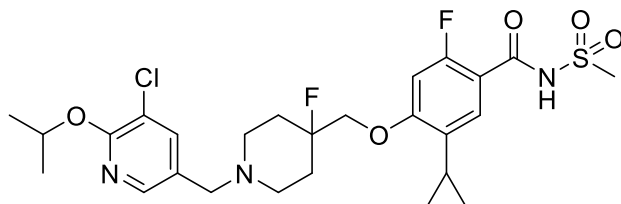
A una solución de
 5 4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropip
 eridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
terc-butilo (1,15 g, 2,09 mmol) en diclorometano (20 mL) se
 agregó ácido trifluoroacético (10 mL). La solución se agitó a
 temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al
 10 vacío. El filtrado se trituyó en dietiléter (20 mL) para
 obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (1,18
 g, 92% de rendimiento): MS (ES+) m/z 497,1, 495,1 ($M + 1$).

Etapa 3

15

Preparación de
 4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropip
 eridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil
)benzamida

20



25

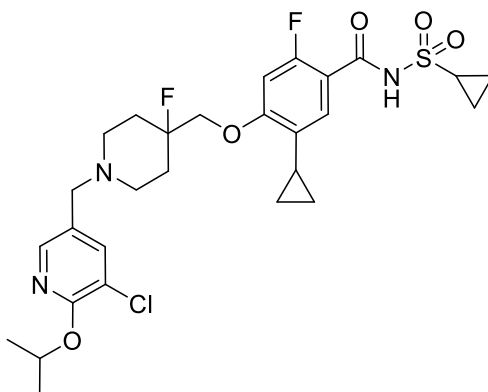
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),

y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con ácido

5 4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico seguido de purificación del residuo mediante HPLC semipreparativa (agua y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,10
 10 g, 45 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11,9 (br s, 1H), 9,99 (br s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,36-5,23 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,24-1,87 (m, 5H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 574,0, 572,0 ($M + 1$).

Ejemplo 56

20



25

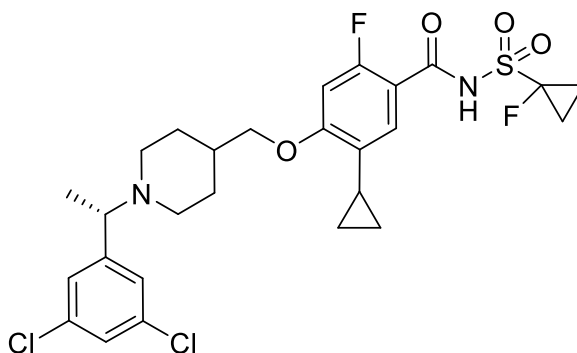
4-((1-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropip

**eridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2
-fluorobenzamida**

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
5 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
con trifluoroacetato de
4-((4-carboxi-2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)metil)-1-((5-clo
10 ro-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-io y
reemplazar metanosulfonamida con ciclopropanosulfonamida,
seguido por cromatografía en columna del residuo en bruto que
se eluye con acetato de etilo y hexanos, el compuesto del título
se obtuvo como un sólido incoloro (0,27 g, 52 % de rendimiento):
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d,
J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 13,8 Hz,
1H), 5,30 (septeto, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,01 (d,
J = 18,3 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,85-2,68
(m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,10-1,72
20 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,05-0,97
(m, 2H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,68-0,57 (m, 2H) (Nota: falta un
protón NH debido al intercambio con CDCl₃); MS (ES+) *m/z* 600,2,
598,2 (*M* + 1).

Ejemplo 57

5

**Trifluoroacetato****de**

10 **(S)-4-((2-ciclopropil-5-fluoro-4-((1-fluorociclopropil)sul
fonil) carbamoil) fenoxi) metil)-1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)p
iperidin-1-io**

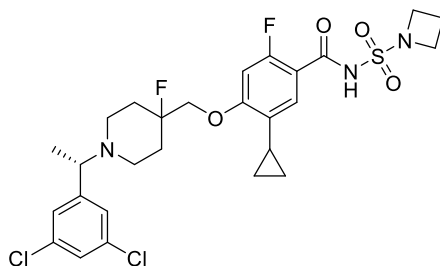
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
15 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
con ácido
(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin
-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico y metanosulfonamida con
20 1-fluorociclopropano-1-sulfonamida seguido por purificación
del residuo mediante HPLC semipreparativa (agua y acetonitrilo
con ácido trifluoroacético al 0,1 %), el compuesto del título
se obtuvo como un sólido incoloro (0,18 g, 61 % de rendimiento):
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20-8,55 (br s, 1H), 7,56-7,37 (m,
25 2H), 7,35-7,15 (m, 2H), 6,60-6,45 (m, 1H), 5,80-5,15 (br s, 1H),
4,48-4,25 (br s, 1H), 3,95-3,70 (m, 3H), 3,68-3,45 (m, 1H),

246
2,06-1,85 (m, 10H), 1,80-1,45 (m, 5H), 0,98-0,80 (m, 2H),
0,65-0,50 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,81 (s, 3F),
-110,52 (s, 1F), -191,94 (s, 1F); MS (ES+) m/z 589,1, 587,1 (M
+ 1).

5

Ejemplo 58

10



**(S)-N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-d
iclorofenil)etil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobe
nzamida**

15

A una solución de ácido
(S)-5-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-fluoro
piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobenzoico (0,36 g, 0,80 mmol)
en acetonitrilo anhidro (5 mL), se agregó hidroxibenzotriazol
20 (0,12 g, 0,88 mmol), tetrafluoroborato de
O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,28 g,
0,88 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,39 mL, 8,0 mmol) y
azetidina-1-sulfonamida (0,27 g, 2,0 mmol). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,
25 luego de lo cual se diluyó con bicarbonato de sodio saturado
(50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 mL). Los

extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (agua y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %), para proporcionar el compuesto del

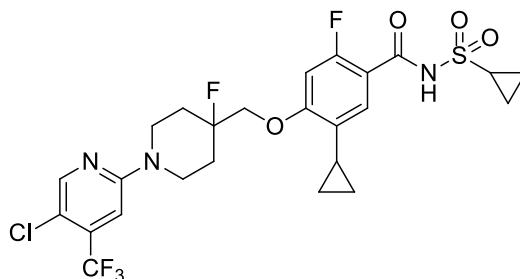
5 título como un sólido incoloro (0,07 g, 15 % de rendimiento):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 6,57 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 4,01 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 3,57-3,42 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H),

10 2,15-1,75 (m, 5H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,01-0,84 (m, 2H), 0,72-0,57 (m, 2H) (Nota: faltan los protones ácidos debido al intercambio con CDCl_3); MS (ES+) m/z 604,0, 602,0 ($M + 1$).

Ejemplo 59

15



20 **4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2-fluorobenzamida**

Etapa 1

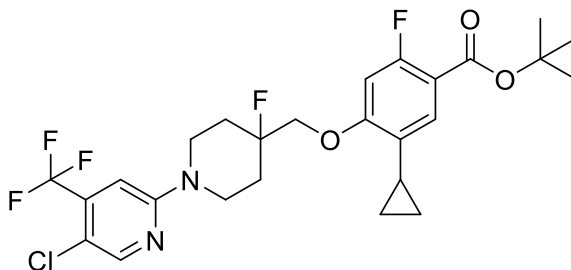
25

Preparación

de

4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

5



10

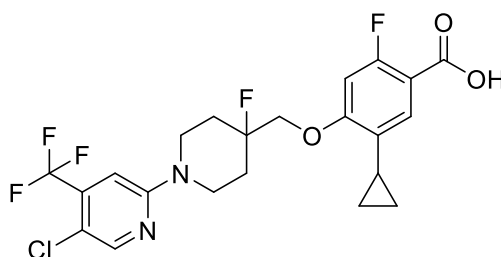
A una mezcla de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo (1,22 g, 3,00 mmol) y 2,5-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (0,72 g, 3,33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 mL) se agregó carbonato de potasio (1,24 g, 9,00 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 horas y se inactivó mediante adición de agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL), se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla (rendimiento cuantitativo) que se utilizó directamente sin ninguna caracterización adicional: MS (ES+) m/z 549,1, 547,1 ($M + 1$).

Etapa 2

Preparación de ácido

5 4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

10



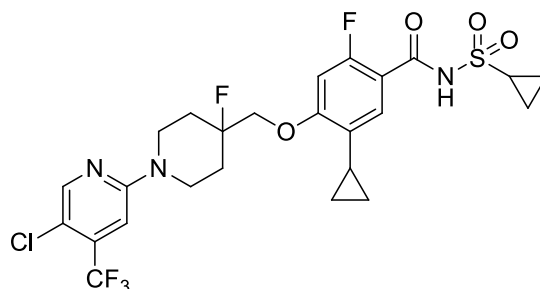
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo con 4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,48 g, 34 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 493,0, 491,0 ($M + 1$).

Etapa 3

25 Preparación de 4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

ridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2-fluorobenzamida

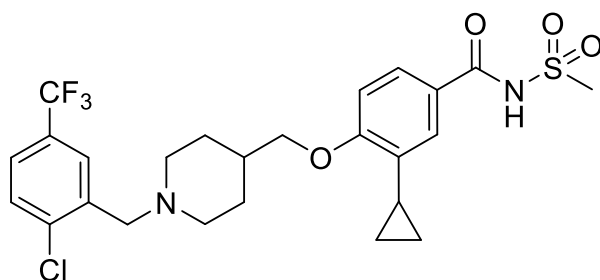
5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con ácido
 4-((1-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoropipe
 ridin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico y
 reemplazar metanosulfonamida con ciclopropanosulfonamida, el
 compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,054
 g, 19 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s,
 1H), 8,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97
 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,24-4,17 (m, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H),
 3,08-3,00 (m, 1H), 2,02-1,72 (m, 5H), 1,08-1,06 (m, 4H),
 0,88-0,81 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 2H); MS (ES-) m/z 594,0, 592,0
 ($M - 1$).

Ejemplo 60

5



**4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)meto
xi)-3-ciclopropil-N-(metilsulfonil)benzamida**

10

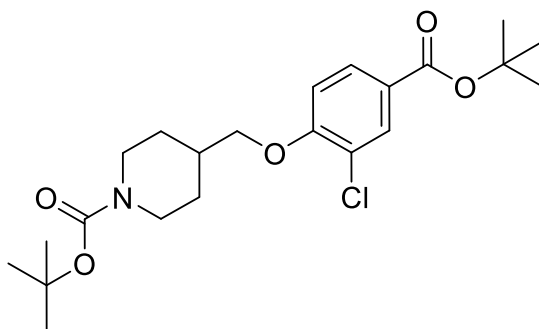
Etapa 1

Preparación

de

4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-clorofenoxi)metil)piperidina-15 1-carboxilato de *terc*-butilo

20

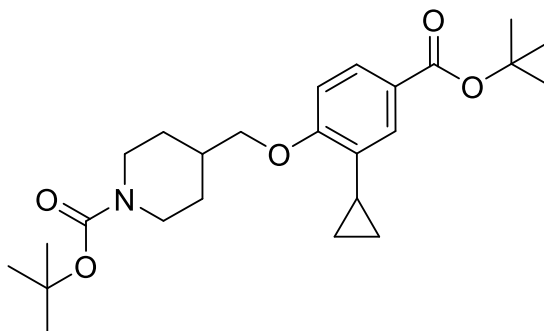


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 1),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo con
25 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y
para reemplazar 5-cloro-2,4-difluorobenzoato con

3-cloro-4-fluorobenzoato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como una goma incolora (12,8 g, 72 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 428,1, 426,1 ($M + 1$).

5 Etapa 3

Preparación de
4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-ciclopropilfenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



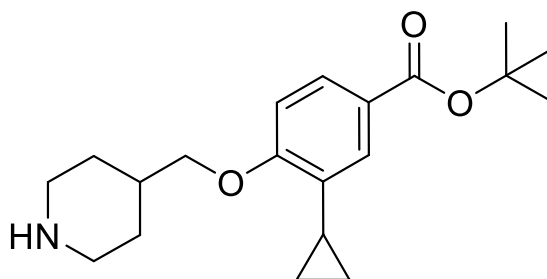
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 (Etapa 2), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo con 4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-clorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como una goma incolora (2,2 g, 59 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,84-2,60 (m, 2H), 2,17-1,91 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,33-1,15 (m, 2H), 0,96-0,81 (m,

2H), 0,69-0,57 (m, 2H).

Etapas 3

5 Preparación de clorhidrato de
3-ciclopropil-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de
terc-butilo

10



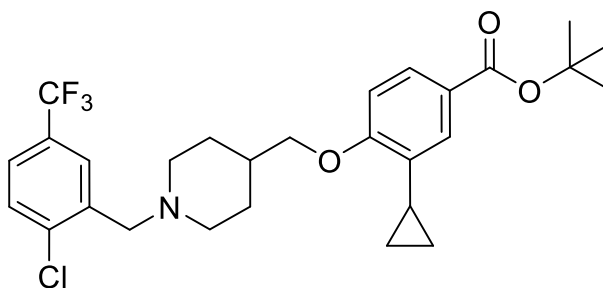
15 A una solución de
4-((4-(terc-butoxicarbonil)-2-ciclopropilfenoxi)metil)piper-
idina-1-carboxilato de terc-butilo (2,20 g, 5,10 mmol) en
dioxano (12 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno
en dioxano (3,0 mL, 4,0 N) a temperatura ambiente. Se agitó la
20 solución de reacción a la misma temperatura durante 16 horas
y se concentró el solvente para proporcionar el compuesto del
título como una goma incolora (2,5 g, rendimiento
cuantitativo): MS (ES+) m/z 332,2 (M + 1).

25

Etapa 4

Preparación de
 4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)meto
 xi)-3-ciclopropilbenzoato de *terc*-butilo

10



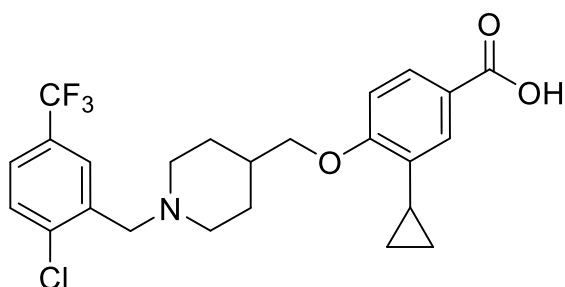
15 Una mezcla de clorhidrato de
 3-ciclopropil-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de
terc-butilo (2,00 g, 6,04 mmol), metanosulfonato de
 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilo (2,61 g, 9,06 mmol) y
 carbonato de potasio (2,50 g, 18,1 mmol) en
 20 *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se calentó a 90 °C durante 16
 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 mL) y se
 extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas
 combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en
 sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío.
 25 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna que
 eluye con un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos

para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (3,0 g, 95 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 523,9, 525,2 ($M + 1$).

5 Etapa 5

Preparación de ácido 4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoico

10



15

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo con 4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoato de *tert*-butilo, el compuesto del título (2,23 g, 83 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 470,1, 468,1 ($M + 1$).

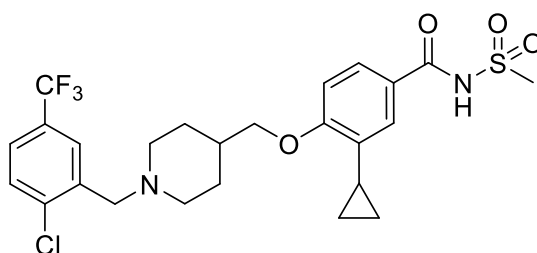
25

Etapa 6

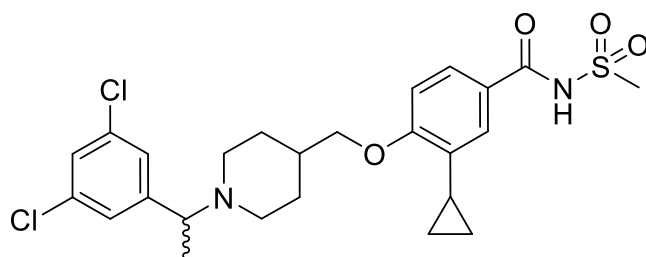
Preparación de

4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)meto
 5 xi)-3-ciclopropil-N-(metilsulfonil)benzamida

10



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 15 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con ácido
 4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)meto
 xi)-3-ciclopropilbenzoico, el compuesto del título se obtuvo
 20 como un sólido incoloro (0,16 g, 45 % de rendimiento): ^1H NMR
 (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,6 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,63 (m,
 3H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 5,3$
 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,38-3,24 (m, 4H), 2,92 (d, $J = 11,0$ Hz,
 2H), 2,24 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,83 (d, J
 25 = 11,6 Hz, 2H), 1,42 (q, $J = 11,9$ Hz, 2H), 0,96-0,86 (m, 2H),
 0,74-0,66 (m, 2H); MS (ES+) m/z 547,1, 545,1 ($M + 1$).

5 **Ejemplo 61**

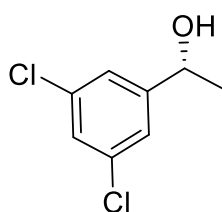
10

3-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(metilsulfonil)-benzamida

Etapa 1

15

Preparación de (R)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ol



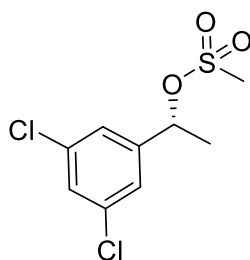
20

A una solución de 1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ona (5,00 g, 26,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se agregó (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (2,6 mL, 2,64 mmol, solución 1,0 M en tolueno) seguido por un complejo de sulfuro de borano y dimetilo (2,75 mL, 29,0 mmol) a -78 °C. Se agitó

la reacción durante 2,5 horas y luego se inactivó con metanol. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con solución acuosa de HCl 1,0 N (3 x 25 mL), salmuera (3 x 25 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna que eluye con un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (5,5 g, rendimiento cuantitativo) que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin caracterización adicional.

Etapa 2

Preparación de metanosulfonato de
(R)-1-(3,5-diclorofenil)etilo



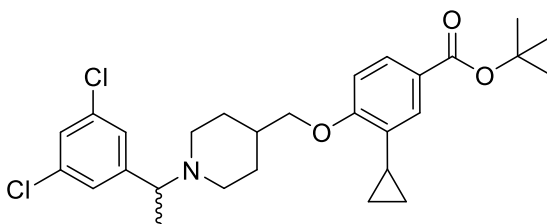
A una solución de (R)-1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ol (5,50 g, 28,9 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó trietilamina (6,0 mL, 43,4 mmol) seguida por cloruro de metanosulfonilo (2,5 mL, 31,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con diclorometano (50 mL)

y se lavó con salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,8 g, rendimiento cuantitativo) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

Preparación de

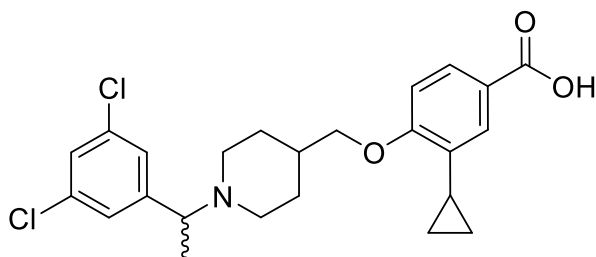
3-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 60 (Etapa 4) y realizando las variaciones no fundamentales necesarias para reemplazar metanosulfonato de 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilo con metanosulfonato de (*R*)-1-(3,5-diclorofenil)etilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (2,0 g, 98 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 506,2, 504,2 ($M + 1$).

Etapa 4

Preparación de ácido
 3-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-
 5 1)metoxi)benzoico



10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
 15 *terc*-butilo con
 3-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-
 1)metoxi)benzoato de *terc*-butilo, el compuesto del título se
 obtuvo como un sólido incoloro (1,20 g, 67 % de rendimiento):
 MS (ES+) m/z 450,1, 448,1 ($M + 1$).

20

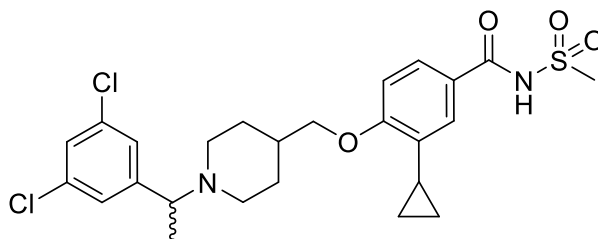
25

Etapa 5

Preparación

de

3-ciclopropil-4-((1-(1-(3,5-diclorofenil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida



10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

15 con

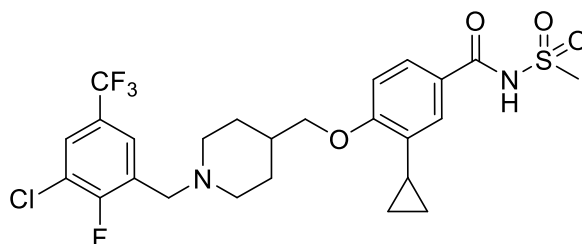
ácido

4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoico, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,17 g, 40% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (br s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,50-1,18 (m, 5H), 0,97-0,83 (m, 2H), 0,73-0,61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 527,1, 525,1 (M+1).

25

Ejemplo 62

5



4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-3-ciclopropil-N-(metilsulfonil)benzamida

Etapa 1

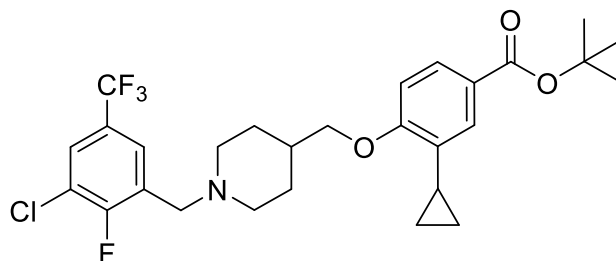
10

Preparación

de

4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoato de *terc*-butilo

15

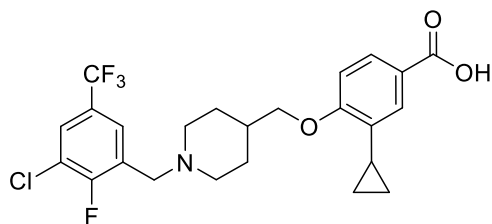


20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 60 (Etapa 4) y realizando las variaciones no fundamentales necesarias para reemplazar metanosulfonato de 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilo con metanosulfonato de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (2,7 g, 73 % de
25 rendimiento): MS (ES+) m/z 544,2, 542,2 ($M + 1$).

Etapa 2

Preparación de ácido

4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-
5 4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoico



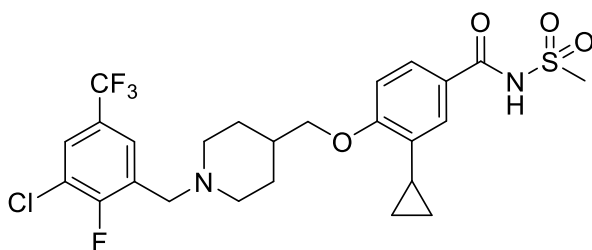
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu-
oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
terc-butilo con
15 4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-
4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoato de terc-butilo, el
compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (1,85
g, 76 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 488,0, 486,0 (M + 1).

20 Etapa 3

Preparación de

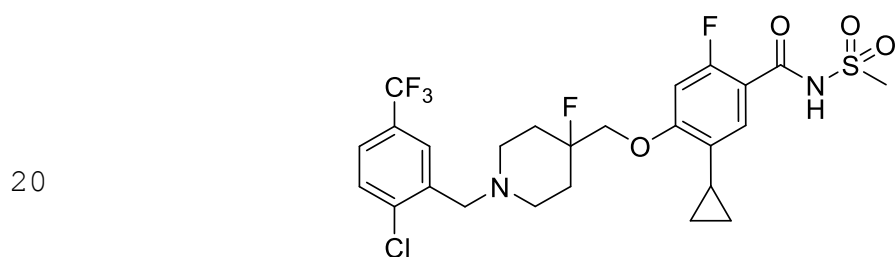
4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-
4-il)metoxi)-3-ciclopropil-N-(metilsulfonil)benzamida

25



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6),
 y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido
 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-flu
 5 oropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico
 con ácido
 4-((1-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-
 4-il)metoxi)-3-ciclopropilbenzoico, el compuesto del título
 se obtuvo como un sólido incoloro (0,13 g, 45 % de rendimiento):
 10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (br, s, 1H), 8,03 (d, J = 4,7
 Hz, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,01 (d,
 J = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,28
 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,29-2,04 (m, 3H), 1,92-1,71 (m,
 3H), 1,53-1,17 (m, 2H), 0,97-0,85 (m, 2H), 0,75-0,64 (m, 2H);
 15 MS (ES+) m/z 565,0, 563,1 ($M + 1$).

Ejemplo 63



**4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)meto
 xi)-3-ciclopropil-N-(metilsulfonil)benzamida**

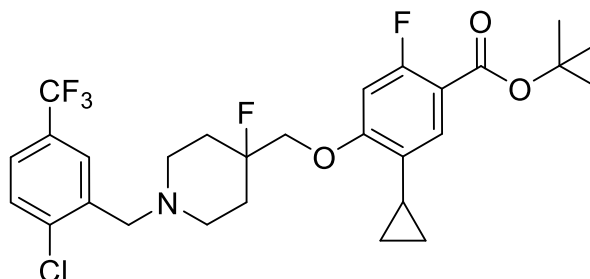
25 Etapa 1

Preparación

de

4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 60 (Etapa 4) y realizando las variaciones no fundamentales necesarias para reemplazar clorhidrato de 3-ciclopropil-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzoato de *terc*-butilo con clorhidrato de 5-ciclopropil-2-fluoro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)benzoato de *terc*-butilo y para reemplazar metanosulfonato de 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilo con metanosulfonato de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (8,3 g, 84 % de rendimiento): MS (ES+) m/z 563,1, 561,1 (M + 1).

20

Etapa 2

25

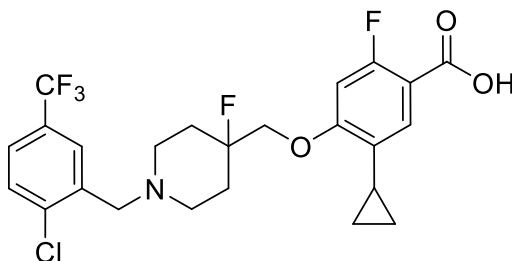
Preparación

de

ácido

4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

5



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 5),
y realizando las variaciones necesarias para reemplazar
10 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de
terc-butilo con
4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo,
15 el compuesto del título (6,50 g, 85 % de rendimiento) se obtuvo
como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 506,2, 504,2 ($M + 1$).

Etapa 3

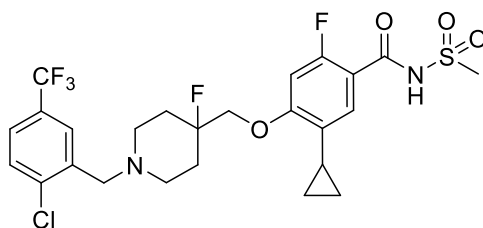
20

Preparación

de

4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluoro-*N*-(metilsulfonil)benzamida

25



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 42 (Etapa 6), y realizando las variaciones necesarias para reemplazar ácido 4-((1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico

5 con ácido 4-((1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-ciclopropil-2-fluorobenzoico, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,021 g, 18 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 20,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,12-1,72 (m, 5H), 0,98-0,82 (m, 2H), 0,75-0,62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 583,1, 581,1 ($M + 1$).

15

Ejemplo 64

Unión de sulfonamida tritiada a membranas aisladas de las células que expresan heterológamente hNav1.7 y la subunidad $\beta 1$.

20

Preparación de membranas que contienen canales de sodio expresados en forma recombinante: Los sedimentos celulares recombinantes congelados se descongelaron sobre hielo y se diluyeron hasta 4 veces el peso del sedimento celular con Tris HCl 50 mM helado, solución amortiguadora a pH 7,4. Las suspensiones celulares se homogeneizaron en hielo con un

25

homogeneizador dounce de vidrio motorizado. Las suspensiones homogeneizadas se diluyeron adicionalmente 8,4 veces con Tris HCl 50 mM helado, solución amortiguadora a pH 7,4 y luego se centrifugaron a 200 x g a 4°C durante 15 minutos. Los sobrenadantes se recogieron y se centrifugaron a 10 000 x g a 4°C durante 50 minutos. Luego los sedimentos se volvieron a suspender en NaCl 100 mM, Tris HCl 20 mM, solución amortiguadora a pH 7,4 que contiene 1 % v/v de inhibidores de proteasa (Calbiochem) y se volvieron a homogeneizar en hielo. Luego, las membranas homogeneizadas se procesaron a través de una jeringa equipada con una aguja de calibre 26. Las concentraciones de proteína se determinaron mediante el ensayo Bradford y las membranas se almacenaron a -80 °C.

15 **Estudios de unión de radioligando:** Experimentos de saturación. Se tritioó un inhibidor de NaV1.7 competitivo con un grupo metilo. Se incorporaron tres tritios en lugar de hidrógenos de metilo para generar el compuesto [³H]. La unión de este radioligando se realizó en tubos de ensayo de vidrio borosilicato de 5 mL a temperatura ambiente. La unión se inició mediante adición de membranas a concentraciones en aumento del compuesto [³H] en NaCl 100 mM, Tris HCl 20 mM, solución amortiguadora a pH 7,4 con albúmina de suero bovino (BSA, por su sigla en inglés) al 0,01 % p/v durante 18 horas. La unión no específica se definió en presencia de compuesto sin marcar 1 µM. Después de 18 horas, los reactivos se filtraron a través

de filtros de fibra de vidrio GF/C impregnados previamente con polietilenimina al 0,5 % p/v . Los filtros se lavaron con 15 mL de NaCl 100 mM helado, Tris HCl 20 mM, solución amortiguadora a pH 7,4 con BSA al 0,25 % para separar el ligando libre del
5 unido. Se cuantificó el compuesto [³H] unido a filtros mediante el recuento por centelleo líquido.

Experimentos de unión competitiva: Las reacciones de unión se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos a
10 temperatura ambiente durante 18 h. En 360 µL, las membranas se incubaron con el compuesto [³H] 100 pM y concentraciones elevadas del Compuesto de prueba. La unión no específica se definió en presencia del compuesto sin marcar 1 µM. Las reacciones se transfirieron y se filtraron a través de placas
15 con filtro C/fibra de vidrio de 96 pocillos, impregnadas previamente con polietilenimina al 0,5 %. Las reacciones filtradas se lavaron 5 veces con 200 µL de solución amortiguadora helada con BSA al 0,25 %. La radioactividad de unión se determinó mediante conteo de centelleo líquido.

20

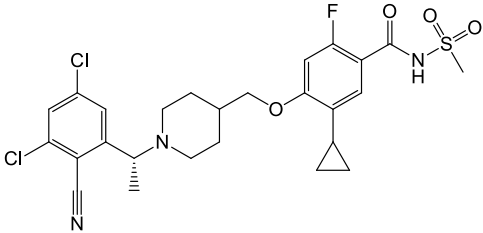
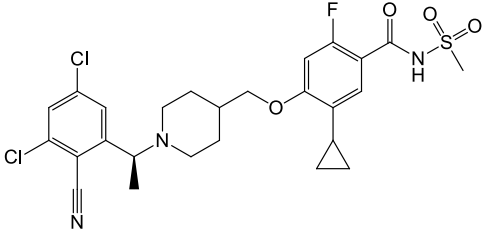
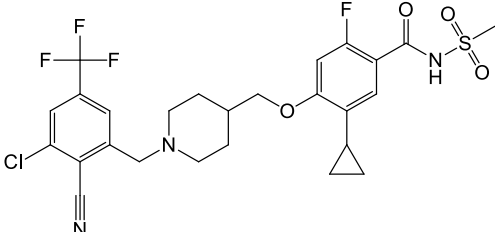
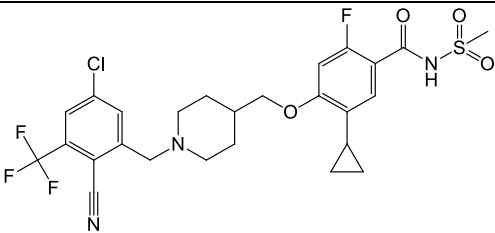
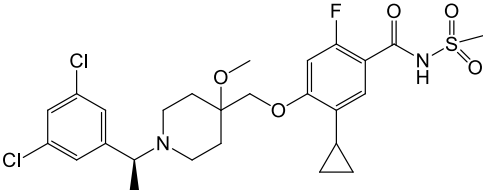
Análisis de datos: Para los experimentos de saturación, se restó la unión no específica de la unión total para proporcionar la unión específica y estos valores se volvieron a calcular en términos de ligando en pmol unido por proteína en mg. Se
25 construyeron curvas de saturación y se calcularon constantes de disociación usando el modelo de sitio único de unión al

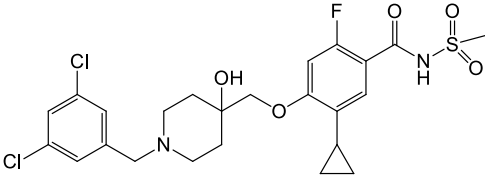
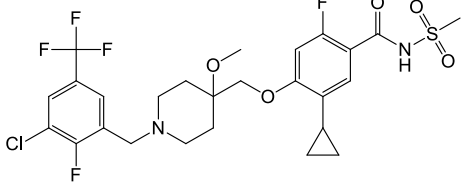
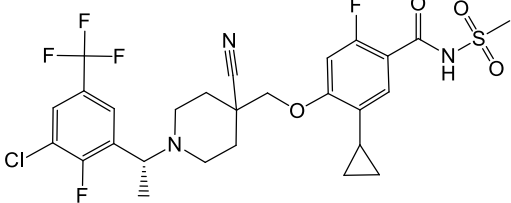
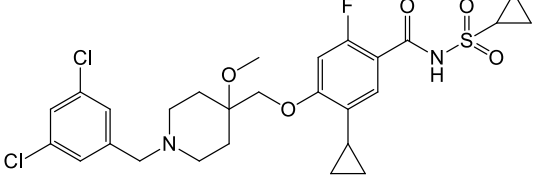
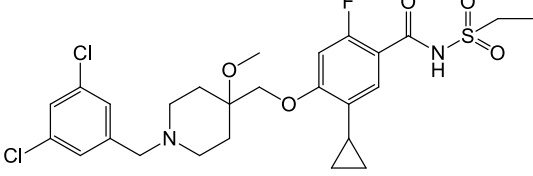
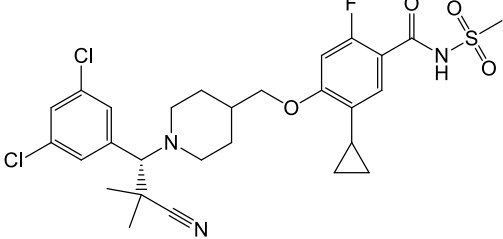
ligando: $Beq = (B_{\text{máx}} * X) / (X + K_d)$, donde Beq es la cantidad de ligando unido en equilibrio, $B_{\text{máx}}$ es la densidad de receptor máxima, K_d es la constante de disociación para el ligando y X es la concentración sin ligando. Se determinó el porcentaje de inhibición para los estudios de competencia y se calcularon los valores IC_{50} mediante un modelo logístico de 4 parámetros (% de inhibición = $(A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D))))$ con XLfit, donde A y B son la inhibición máxima y mínima, respectivamente, C es la concentración IC_{50} y D es la pendiente (Hill).

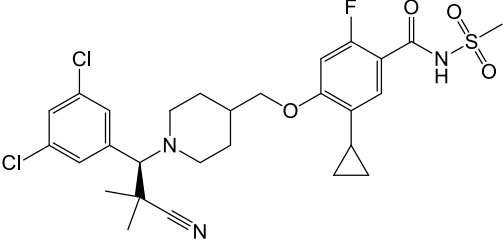
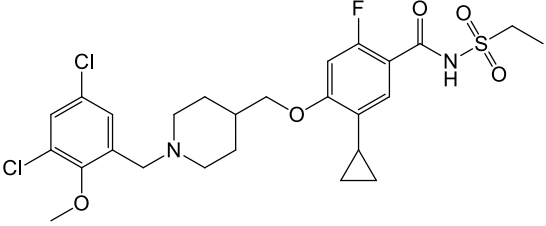
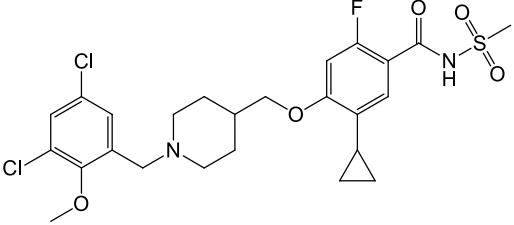
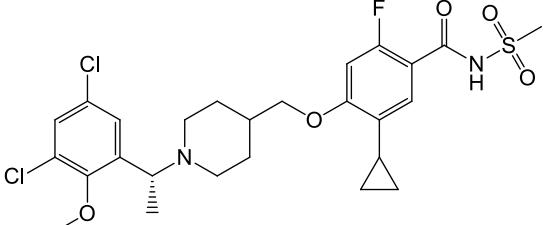
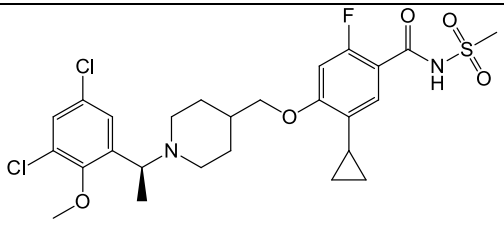
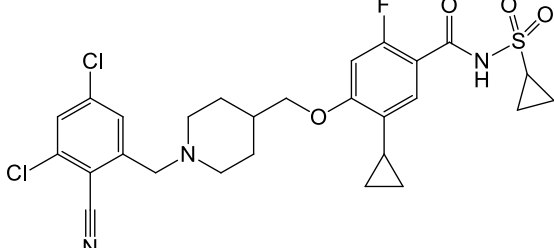
10

Al evaluarse en este modelo, los compuestos representativos demostraron las afinidades que se establecen en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Ensayo de unión a ligandos de Nav 1.7 (uM)
1		0,0088
2		0,0055
3		0,0045
4		0,0066
5		0,0092

6		0,01
7		0,0079
8		0,0098
9		0,0057
10		0,009
11		0,0042

5	12		0,0039
10	13		0,0041
	14		0,0065
15	15		0,0051
20	16		0,0057
25	17		0,0059

5

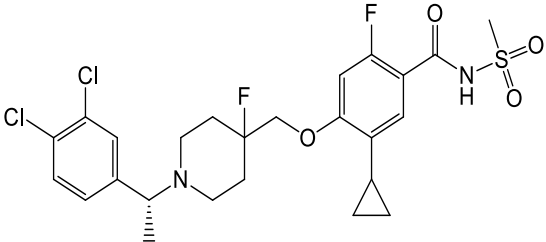
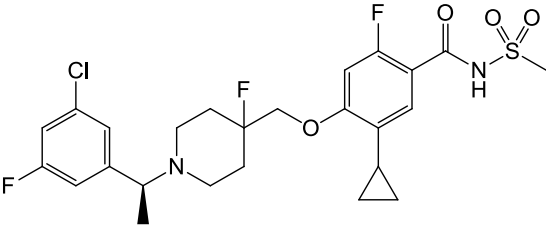
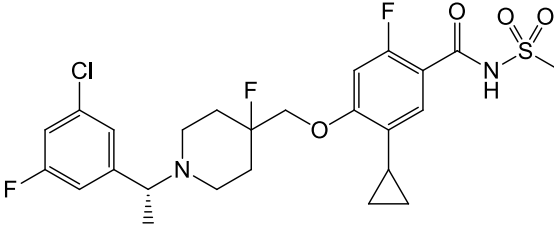
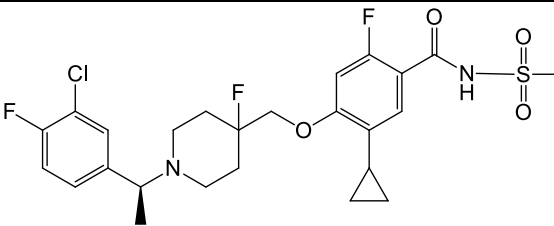
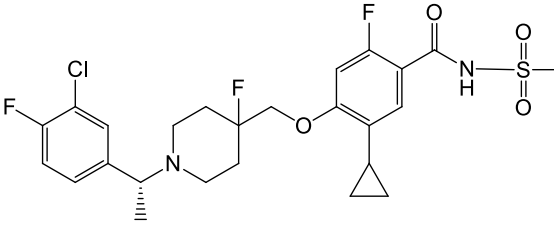
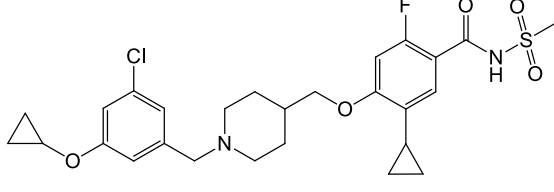
10

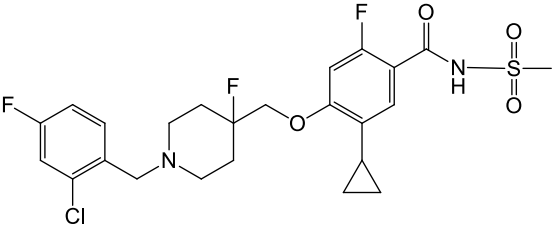
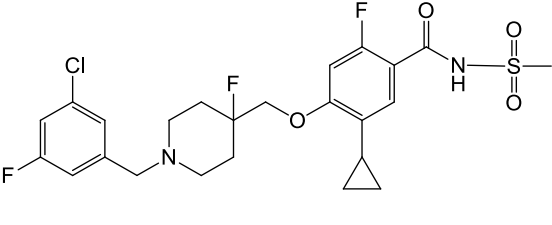
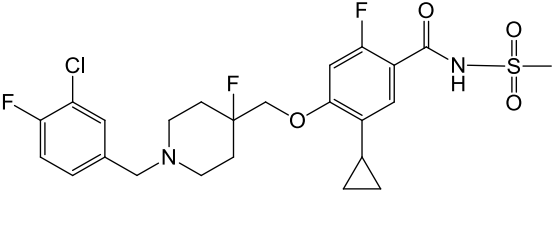
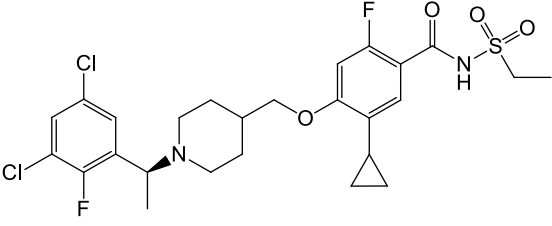
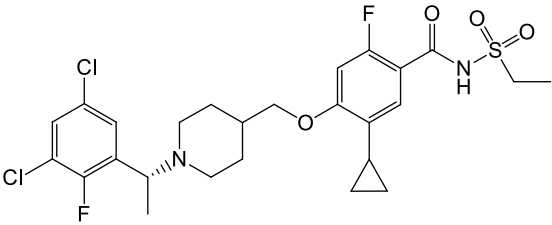
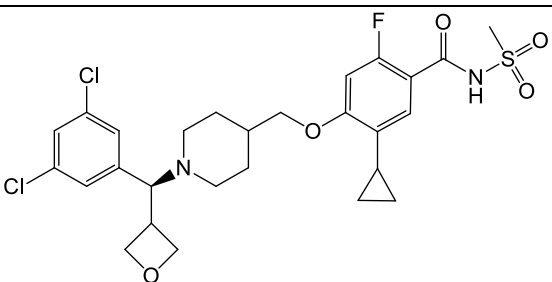
15

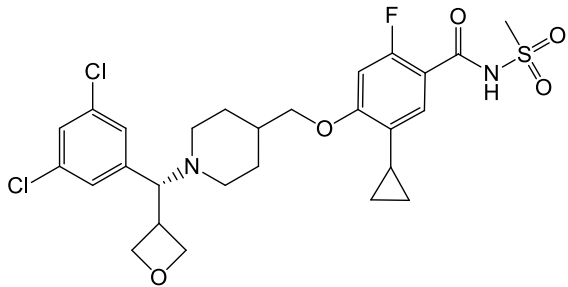
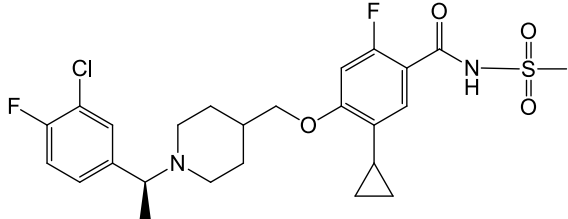
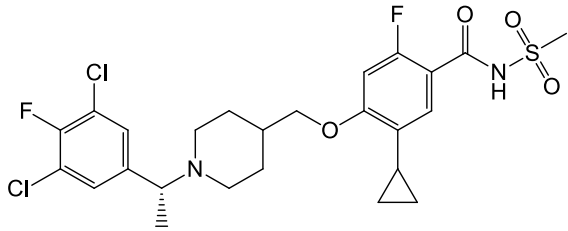
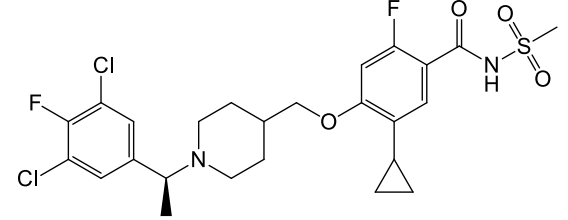
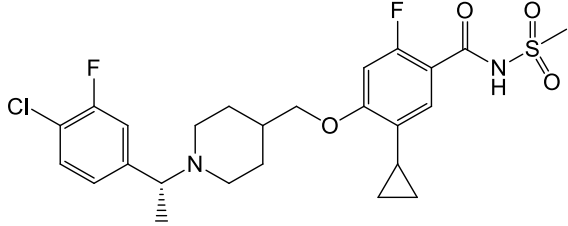
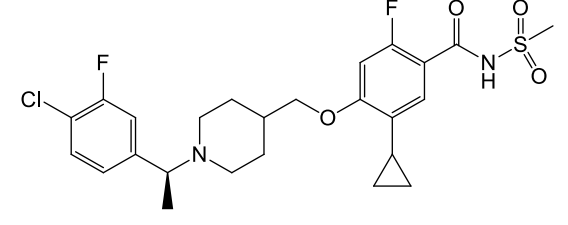
20

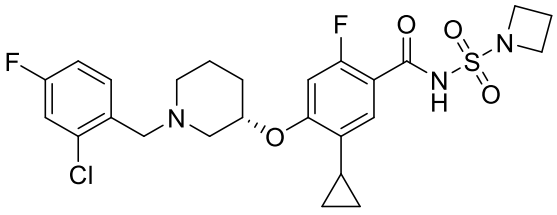
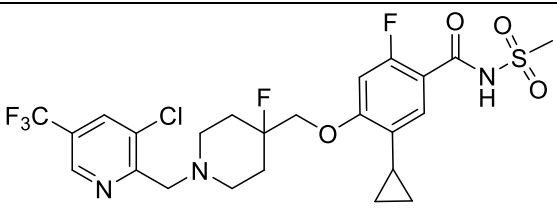
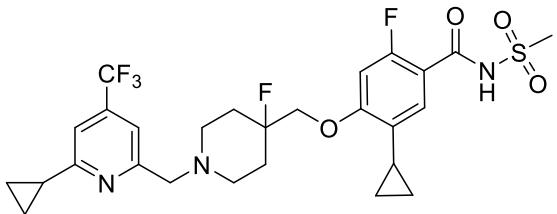
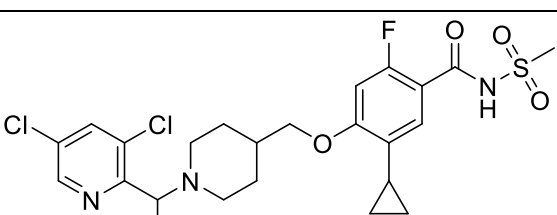
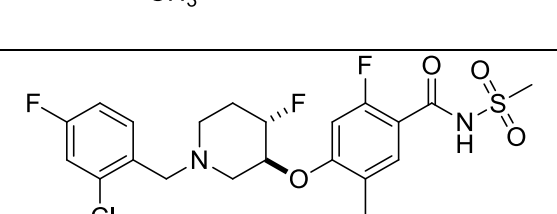
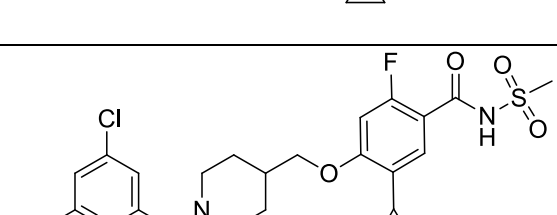
25

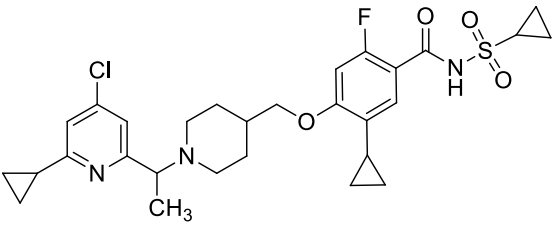
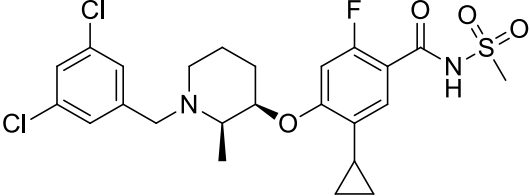
18	<chem>CC1(C)N(C2=CC=C(C=C2)Cl)CC(F)CC1COc3cc(F)cc(C(=O)NS(=O)(=O)C)c3C4CC4</chem>	0,01
19	<chem>CC1(C)[C@H](N2CC(F)CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl1COc4cc(F)cc(C(=O)NS(=O)(=O)C)c4C5CC5</chem>	0,006
20	<chem>Clc1cc(Cl)ccc1N2CC(F)CC2COc3cc(F)cc(C(=O)NS(=O)(=O)C)c3C4CC4</chem>	0,0035
21	<chem>Clc1cc(Cl)c(F)cc1N2CC(F)CC2COc3cc(F)cc(C(=O)NS(=O)(=O)C)c3C4CC4</chem>	0,0044
22	<chem>Clc1cc(Cl)ccc1N2CC(F)CC2COc3cc(F)cc(C(=O)NS(=O)(=O)C)c3C4CC4</chem>	0,0056

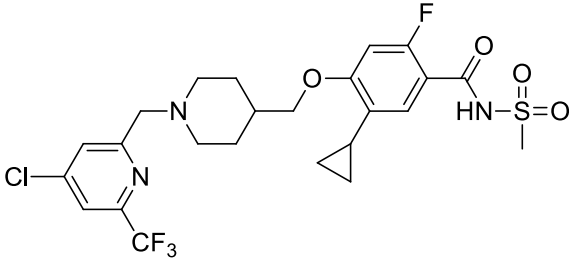
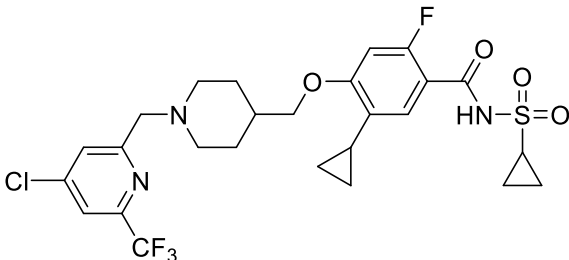
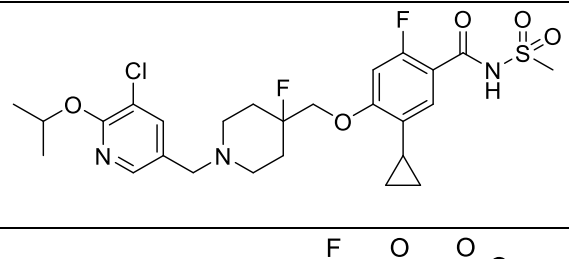
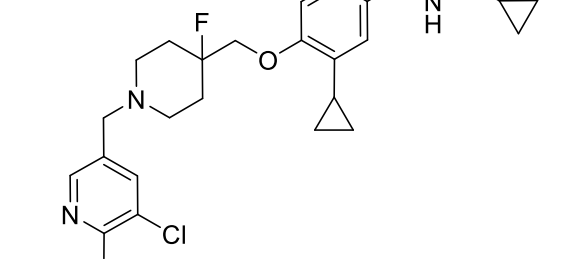
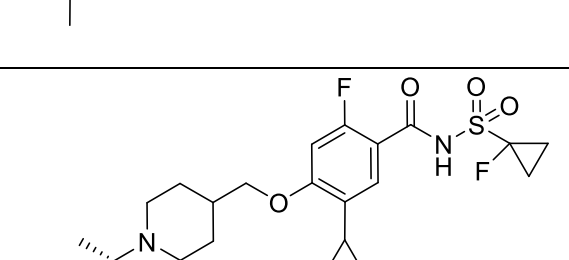
23		0,0064
24		0,0041
25		0,002
26		0,0047
27		0,0086
28		0,006

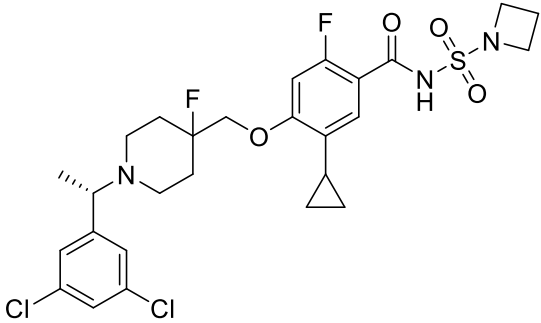
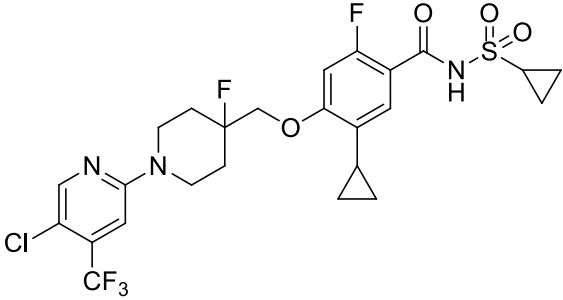
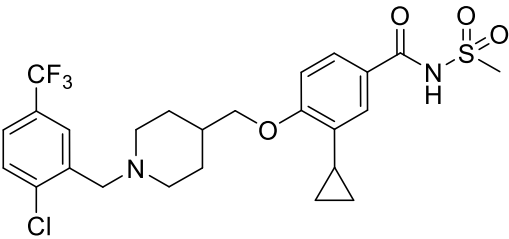
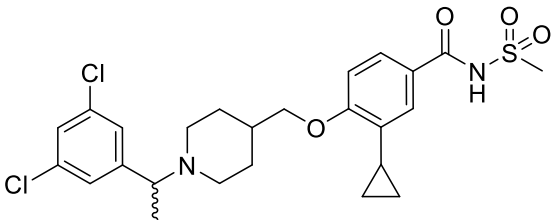
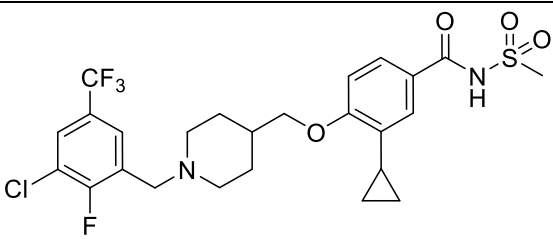
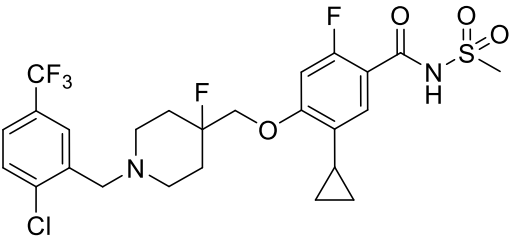
29		0,0042
30		0,0049
31		0,0053
32		0,0051
33		0,0024
34		0,0099

35		0,0082
36		0,006
37		0,003
38		0,0031
39		0,0046
40		0,0066

41		0,14
42		0,019
43		0,0098
44		0,018
45		0,083
46		0,012

47		0,0099
5	48	0,009
10	49	0,011
15	50	0,0091
20	51	0,011
52		0,0024

53		0,0094
54		0,0042
55		0,0056
56		0,0068
57		0,0086

58		0,0056
59		0,0093
60		0,0081
61		0,01
62		0,0098
63		0,007

Analgesia inducida por bloqueadores del canal de sodio**Prueba de latencia del coletazo inducido por calor**

5 En esta prueba, el efecto de analgesia producido por la administración de un compuesto de la invención se puede observar a través de los coletazos inducidos por calor en ratones. La prueba incluye una fuente de calor que consiste en una lámpara proyectora con un rayo de luz enfocado y dirigido
10 a un punto en la cola de un ratón en evaluación. Las latencias del coletazo, que se evalúan antes del tratamiento con el fármaco y en respuesta a un estímulo de calor nocivo, es decir el tiempo de respuesta desde que se aplica calor radiante en la superficie dorsal de la cola hasta la aparición del coletazo,
15 se miden y se registran a los 40, 80, 120 y 160 minutos.

Para la primera parte de este estudio, se someten 65 animales a una evaluación de referencia de la latencia del coletazo una vez al día durante dos días consecutivos. Luego estos animales
20 se asignan de forma aleatoria a uno de los 11 grupos de tratamiento distintos que incluyen un control con vehículo, un control con morfina y reciben 9 compuestos a 30 mg/kg por vía intramuscular. Tras la administración de la dosis, los animales se controlaron de cerca en busca de signos de toxicidad que
25 incluyen temblores o ataques, hiperactividad, respiración superficial, rápida o deprimida e imposibilidad de aseo. El

tiempo de incubación óptimo para cada compuesto se determina mediante un análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos de prueba se expresa como un porcentaje del efecto máximo posible (% MPE, por su sigla en inglés) y se
5 calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Latencia posfármaco} - \text{Latencia prefármaco}}{\text{Tiempo de corte (10 s) - Latencia prefármaco}} \times 100$$

10

en la que:

Latencia posfármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual registrado antes de retirar la cola (coletazo) de
15 la fuente de calor tras recibir el fármaco.

20

Latencia prefármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual registrado antes de retirar la cola de la fuente de calor antes de recibir el fármaco.

Tiempo de corte (10 segundos) = es la exposición máxima a la fuente de calor.

25

Dolor agudo (prueba de formalina)

La prueba de formalina se utiliza como un modelo animal del

dolor agudo. En la prueba de formalina los animales se habitúan brevemente a la cámara de prueba de plexiglás el día antes del día del experimento durante 20 minutos. El día de la prueba, los animales se inyectan de forma aleatoria con los artículos
5 de prueba. Se inyectaron 50 μ L de formalina al 10 % en forma subcutánea, 30 minutos después de la administración del fármaco, en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de las ratas. La adquisición de datos de video comienza inmediatamente después de la administración de formalina
10 durante 90 minutos.

Las imágenes se capturan con el software Actimetric Limelight que almacena archivos con la extensión *.llii y luego los convierte a la configuración MPEG-4. Los videos luego se
15 analizan utilizando el software de análisis de comportamiento "The Observer 5.1" (versión 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Países Bajos). El análisis de video se realiza observando el comportamiento animal y calificando cada uno según el tipo y definiendo la extensión del comportamiento
20 (Dubuisson y Dennis, 1977). Los comportamiento calificados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) no apoya la pata, (3) levanta la pata, (4) se lame/muerde o rasca la pata. Elevar, preferir o lamerse, morderse y rascarse de forma excesiva la pata inyectada indica una respuesta al dolor. Se indica la
25 respuesta analgésica o la protección de los compuestos si ambas patas tocan el piso sin preferencia obvia, lamida, mordedura

o rascado excesivos de la pata inyectada.

El análisis de los datos de la prueba de formalina se lleva a cabo conforme a dos factores: (1) Porcentaje del efecto de inhibición de potencial máximo (% MPIE, por su sigla en inglés) y (2) calificación del dolor. El % MPIE se calcula mediante una serie de etapas, donde la primera es la suma de la extensión de comportamientos fuera de lo normal (comportamientos 1, 2, 3) de cada animal. Se obtiene un único valor para el grupo con vehículo realizando el promedio de todas las calificaciones dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El siguiente cálculo proporciona el valor MPIE para cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{suma del tratamiento/valor de vehículo promedio}) \times 100 \%]$$

La calificación de dolor se calcula a partir de una escala ponderada, tal como se describió anteriormente. La duración del comportamiento se multiplica por el peso (calificación de la gravedad de la respuesta) y se divide entre la extensión total de la observación para determinar una calificación del dolor para cada animal. El cálculo se representa mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Calificación del dolor} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

Dolor inflamatorio crónico inducido por CFA

En esta prueba se evalúa la alodinia táctil con filamentos de von Frey calibrados. Tras una semana entera de aclimatación al
5 vivero, se inyectan por vía subcutánea 150 μ L de la emulsión de "adyuvante completo de Freund" (CFA, por su sigla en inglés) (CFA suspendido en una emulsión de aceite/solución salina (1:1) a una concentración de 0,5 mg/mL) en la superficie plantar de
10 la pata izquierda trasera de ratas levemente anestesiadas con isoflurano. Se deja que los animales se recuperen de la anestesia y, una semana después de la administración de CFA, se evalúan los umbrales de referencia nociceptivos térmicos y mecánicos de todos los animales. El día antes del inicio del
15 experimento y durante 20 minutos, todos los animales se habitúan al equipamiento del experimento. Los artículos de prueba y de control se administran a los animales y se miden los umbrales nociceptivos en momentos definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas
20 analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los momentos utilizados se determinan previamente para demostrar el mayor efecto analgésico para cada compuesto de prueba.

25 Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evalúan mediante la prueba de Hargreaves. Los animales se colocan en

un recinto de plexiglás ubicado sobre una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio está termostáticamente controlada a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante todos los ensayos de prueba. Se
5 deja que los animales se adapten durante 20 minutos luego de ser colocados en el recinto hasta que cese todo comportamiento de exploración. Se utiliza el medidor de analgesia con estimulador de cola/plantar modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante debajo de la
10 plataforma de vidrio en la superficie plantar de las patas traseras. Durante los ensayos de prueba, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se establecen en 1 y 45, respectivamente, y se emplea un tiempo de corte de 20 segundos para evitar daños en tejidos.

15

Los umbrales de respuesta de los animales ante estímulos táctiles se miden mediante el anestesiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) luego de la prueba de Hargreaves. Los animales se colocan en un recinto
20 de plexiglás elevado que se ubica sobre una superficie de malla metálica. Tras 10 minutos de adaptación, se aplican los pelos de Von Frey precalibrados de forma perpendicular en la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente desde el pelo de 0,1 g, con una fuerza suficiente
25 para provocar una leve torcedura del pelo contra la pata. La evaluación continua hasta que se determina el pelo con menor

fuerza para inducir un movimiento rápido de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza límite se utiliza porque representa aproximadamente 10 % del peso corporal de los animales y sirve para prevenir el levantamiento de toda la extremidad debido al uso de pelos más duros, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo.

Modelos posquirúrgicos de nocicepción

En este modelo, la hiperalgesia provocada por una incisión intraplantar en la pata se mide aplicando mayores estímulos táctiles en la pata hasta que el animal retira la pata del estímulo aplicado. Mientras que los animales se anestesian con isofluorano al 3,5 %, el cual se administra a través de un cono de nariz, se realiza una incisión longitudinal de 1 cm con un bisturí número 10 en el aspecto plantar de la pata izquierda trasera a través de la piel y la fascia, con inicio a 0,5 cm del borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos. Luego de la incisión, la piel se une mediante 2 suturas 3-0 de seda esterilizada. El sitio lesionado se cubre con Polisporina y Betadina. Los animales se regresan a sus jaulas para su recuperación durante la noche.

Los umbrales de retiro de los animales ante estímulos táctiles tanto para las patas operadas (ipsilateral) como no operadas (contralateral) se pueden medir con el anestesiómetro

Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en un recinto de plexiglás elevado que se ubica sobre una superficie de malla metálica. Luego de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplican los pelos de Von Frey precalibrados en forma perpendicular a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente que inicia en el pelo de 10 g, con fuerza suficiente para causar una leve dobladura del pelo contra la pata. La evaluación continua hasta que se determina el pelo con menor fuerza para inducir un movimiento rápido de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza límite se utiliza porque representa aproximadamente 10 % del peso corporal de los animales y sirve para prevenir el levantamiento de toda la extremidad debido al uso de pelos más duros, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo.

Modelo de dolor neuropático; lesión por constricción crónica

En resumen, se realizó una incisión de aproximadamente 3 cm que atraviesa la piel y la fascia a la altura de la mitad del muslo de la pata trasera izquierda de los animales con un bisturí n.º 10. El nervio ciático izquierdo queda expuesto mediante la disección roma a través del bíceps femoral con cuidado de minimizar la hemorragia. Se atan cuatro ligaduras flojas alrededor del nervio ciático con suturas 4-0 de seda esterilizada no degradable en intervalos de 1 a 2 cm entre sí.

La tensión de las ligaduras flojas es lo suficientemente tensa como para inducir una leve constricción del nervio ciático cuando se ve en un microscopio de disección con un aumento de 4 veces. En el animal operado de forma simulada, el nervio ciático izquierdo queda expuesto sin más manipulación. El ungüento antibacteriano se aplica directamente en la herida y el músculo se cierra con suturas esterilizadas. Se aplica betadina en el músculo y su área, seguido del cierre de la piel con grapas quirúrgicas.

10

Los umbrales de respuesta de los animales ante estímulos táctiles se miden mediante el estesiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en un recinto de plexiglás elevado que se ubica sobre una superficie de malla metálica. Tras 10 minutos de adaptación, se aplican los pelos de Von Frey precalibrados de forma perpendicular en la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente desde el pelo de 0,1 g, con una fuerza suficiente para provocar una leve torcedura del pelo contra la pata. La evaluación continua hasta que se determina el pelo con menor fuerza para inducir un movimiento rápido de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Se utiliza esta fuerza límite porque representa aproximadamente el 10 % del peso corporal de los animales y sirve para prevenir el levantamiento de toda la extremidad debido al uso de pelos más duros, lo cual cambiaría

25

la naturaleza del estímulo.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evalúan mediante la prueba de Hargreaves. Luego de medir los umbrales táctiles, los animales se colocan en un recinto de plexiglás ubicado sobre una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio está termostáticamente controlada a una temperatura de aproximadamente 24 a 26 °C en todos los ensayos de prueba. Se deja que los animales se adapten durante 10 minutos luego de ser colocados en el recinto hasta que cese todo comportamiento de exploración. Se utiliza el medidor de analgesia con estimulador de cola/plantar modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante debajo de la plataforma de vidrio en la superficie plantar de las patas traseras. Durante los ensayos de prueba, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se establecen en 1 y 55, respectivamente, y se utiliza un tiempo de corte de 20 segundos para evitar daño en el tejido.

20 **Modelo de dolor neuropático: Ligación del nervio espinal**

El modelo de dolor neuropático de la ligación del nervio espinal (SNL, por su sigla en inglés) se utiliza como un modelo animal (es decir, rata) del dolor neuropático. En la prueba SNL, las raíces lumbares de los nervios espinales L5 y L6 se ligan fuertemente para provocar la lesión del nervio, lo que tiene

como resultado el desarrollo de hiperalgesia mecánica, alodinia mecánica e hipersensibilidad térmica. La cirugía se lleva a cabo dos semanas antes del día de prueba para el desarrollo completo del estado de dolor en los animales. Se
5 utilizan diversas variaciones de la ligación del nervio espinal para caracterizar las propiedades analgésicas de un compuesto de la invención.

Ligación del nervio espinal de L5,

- 10 ligación de los nervios espinales de L5 y L6,
ligación y transección del nervio espinal de L5,
ligación y transección de los nervios espinales de L5 y L6 o
leve irritación del nervio espinal de L4 en combinación con
cualquiera de los anteriores (1)-(4).

15

- Mientras que los animales se anestesian con isofluorano al 3,5 %, el cual se administra a través de un cono de nariz, se realiza una incisión longitudinal de aproximadamente 2,5 cm con un bisturí número 10 en la piel junto a la línea media dorsal usando
20 el nivel de las crestas ilíacas posteriores como punto medio de la incisión. Luego de la incisión, el isoflourano se vuelve a ajustar a niveles de mantenimiento (1,5 % - 2,5 %). Se realiza una incisión con bisturí en la región sacra media, para lo cual se desliza la hoja por el costado de la columna vertebral (en
25 el plano sagital) hasta tocar el sacro. A través de la incisión se introducen puntas de tijeras y se retiran el músculo y los

ligamentos de la espina dorsal para dejar expuestos 2-3 cm de columna vertebral. El músculo y la fascia se apartan de las vértebras de columna para localizar el punto en el que el nervio sale de las vértebras. Se coloca un pequeño gancho de vidrio en posición central respecto a los nervios espinales y estos se elevan suavemente de los tejidos circundantes. Luego de aislar los nervios espinales, se envuelve una pequeña extensión de hilo de seda esterilizado 6-0 no degradable dos veces alrededor de la bola en la punta del gancho de vidrio y se vuelve a pasar por abajo del nervio. Luego se ligan firmemente los nervios espinales atando un nudo, para asegurarse de que el nervio sobresalga a ambos lados de la ligadura. El procedimiento puede repetirse según sea necesario. En algunos animales, el nervio espinal de L4 se puede frotar levemente (hasta 20 veces) con el pequeño gancho de vidrio para maximizar el desarrollo del dolor neuropático. Se aplica ungüento antibacteriano directamente en la incisión y el músculo se cierra con suturas esterilizadas. Se aplica betadina en el músculo y su entorno, seguido por cierre de la piel con grapas quirúrgicas o suturas estériles de nailon monofilamento 5-0 no absorbibles.

Luego se puede observar el efecto analgésico producido mediante la administración tópica de un compuesto de la invención a los animales midiendo el umbral de retiro de la pata de animales ante estímulos táctiles mecánicos. Estos se pueden medir usando

el procedimiento de alodinia mecánica o el procedimiento de hiperalgesia mecánica, tal como se describe posteriormente. Tras establecer las mediciones de referencia adecuadas con cualquiera de los métodos, se aplica la formulación tópica de un compuesto de la invención en el pie y tobillo ipsilateral. Luego los animales se colocan en túneles de plástico durante 15 minutos para evitar que se laman el área tratada y retiren el compuesto. Los animales se colocan en el recinto de acrílico durante 15 minutos antes de analizar la pata ipsilateral con cualquiera de los métodos descritos anteriormente y las respuestas se registran 0,5, 1,0 y 2,0 horas después del tratamiento.

Método de alodinia mecánica

15

El umbral de dolor de animales a la alodinia mecánica tanto para los animales de control como los operados se puede medir aproximadamente 14 días después de la cirugía con filamentos de von Frey calibrados manualmente de la siguiente manera. Los animales se colocan en un recinto de plexiglás elevado que se ubica sobre una superficie de malla metálica. Se deja que los animales se aclimaten durante 20-30 minutos. Se aplican los pelos de Von Frey previamente calibrados de forma perpendicular en la superficie plantar de la pata ipsilateral de los animales, comenzando con el pelo de 2,0 g, con una fuerza suficiente para provocar una leve torcedura del pelo contra la pata para

establecer las mediciones de referencia. Los estímulos se presentan de forma consecutiva, ya sea en orden ascendente o descendente, hasta detectar el primer cambio, después de lo cual se registran cuatro respuestas adicionales para un total de seis respuestas. Las seis respuestas medidas en gramos se ingresan a una fórmula tal como describe Chaplan, S.R. *et ál.*, J. Neurosci. Methods, 1994 Jul;53(1):55-63, y se calcula un umbral de retiro del 50 %. Este constituye el valor de alodinia mecánica.

10

Método de hiperalgesia mecánica

Los umbrales de respuesta de los animales ante estímulos táctiles se midieron usando el anesthesiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en un recinto de plexiglás elevado que se ubica sobre una superficie de malla metálica. Después de 15 minutos de adaptación en este recinto, se aplicó un pelo de von Frey de forma perpendicular a la superficie del plantar de las patas traseras ipsilaterales de los animales, con fuerza suficiente, medida en gramos, para provocar una respuesta clara de la pata. La respuesta indicó un retiro del estímulo doloroso y constituyó el criterio de valoración de la eficacia. Los datos se expresaron como porcentaje de cambio con respecto al umbral de referencia medido en gramos.

Ejemplo 66**Ensayo in vivo para el tratamiento de prurito**

5 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su actividad como agentes antipruríticos mediante análisis in vivo con modelos de roedores. Un modelo establecido para prurito provocado de forma periférica es a través de inyección de serotonina en el área rostral trasera (cuello) en
10 ratas lampiñas. Antes de las inyecciones de serotonina (por ejemplo, 2 mg/mL, 50 μ L), se puede aplicar una dosis de un compuesto de la presente invención de forma sistémica por vía oral, intravenosa o intraperitoneal o por vía tópica en un diámetro fijo de área circular (por ejemplo, 18 mm). Luego de
15 las dosis, se administran inyecciones de serotonina en el área de la dosificación tópica. Después de la inyección de serotonina, se controla el comportamiento animal mediante grabaciones de video durante 20 minutos-1,5 horas, y la cantidad de rascaduras en este lapso se compara con la de los
20 animales tratados con el vehículo. Por lo tanto, la aplicación de un compuesto de la presente invención podría suprimir la rascadura inducida por serotonina en ratas.

Todas las patentes estadounidenses, publicaciones de
25 solicitudes de patentes estadounidenses, solicitudes de patentes estadounidenses, patentes extranjeras, solicitudes

de patentes extranjeras y publicaciones que no sean patentes a las que se hace referencia en la presente memoria descriptiva se incorporan en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

5

Si bien la invención que antecede se describió con cierto detalle para facilitar su comprensión, será evidente que se pueden realizar determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por
10 consiguiente, las modalidades descritas deben considerarse ilustrativas y no taxativas y la invención no se debe limitar a los detalles que se brindan en la presente, sino que se pueden modificar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.