

OXINITRURO DE PIRIDINA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y USO DE ESTE

[0001] La presente solicitud reivindica las siguientes prioridades:

5 [0002] CN201910863718.6, presentada el 12 de septiembre de 2019;

[0003] CN201911094782.9, presentada el 11 de noviembre de 2019;

[0004] CN202010531381.1, presentada el 11 de junio 2020;

[0005] CN202010923311.0, presentada el 4 de septiembre de 2020.

10 CAMPO TÉCNICO

[0006] La presente divulgación pertenece al campo de la química medicinal. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un nuevo compuesto o un estereoisómero, un racemato o un isómero geométrico, un tautómero, un
15 profármaco, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una composición farmacéutica que los contiene, que son bloqueantes de los canales de sodio dependientes del voltaje (NaV) con nuevas estructuras.

ANTECEDENTES

20

[0007] El dolor es uno de los síntomas clínicos más comunes y es el quinto signo vital después de la respiración, el pulso, la presión arterial y la temperatura corporal, que afecta seriamente a la calidad de vida de los pacientes. Según las estadísticas, el mercado global de los analgésicos ascendía a aproximadamente 36 000 millones
25 de dólares estadounidenses en 2018 y se espera que alcance los 56 000 millones de dólares estadounidenses en 2023. En donde, los casos agudos de moderados a intensos dependen principalmente de los opioides, que representan aproximadamente dos tercios de la cuota del mercado de los analgésicos y crecerán a un ritmo constante con una tasa de crecimiento compuesto anual del 2.5% en el
30 futuro. El número de pacientes con dolor crónico, principalmente dolor neuropático y dolor artrítico, aumenta cada año, se espera que el mercado presente una tasa de crecimiento compuesto anual de aproximadamente el 18%, lo cual será el principal motor para el crecimiento continuo del mercado global del dolor en la próxima década.

35

[0008] El dolor neuropático es un dolor crónico provocado por lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensitivo periférico, sus síntomas incluyen el dolor

espontáneo y la hipersensibilidad a estímulos inocuos normales. Las causas comunes del dolor neuropático incluyen: diabetes, herpes zóster, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, cáncer, infección por VIH, radiculoneuropatía lumbar o cervical, lesión nerviosa posoperatoria o por traumatismo, etc. La osteoartritis, conocida también como artritis degenerativa, es la degradación del hueso y el cartílago articular provocada por diversidad de factores, que puede provocar irregularidades sobre la superficie del hueso articular y puede formar exostosis, cuyas manifestaciones clínicas son principalmente el dolor articular y la rigidez articular. El dolor de larga duración no afecta solamente a la capacidad de los pacientes para dormir, trabajar y vivir, sino que también aumenta la incidencia de trastornos emocionales tales como la depresión o ansiedad, lo cual supone una considerable carga económica para las familias de los pacientes y la sociedad.

[0009] Según los datos publicados por el Congreso Internacional sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG), la prevalencia del dolor neuropático es de aproximadamente un 3.3%-8.2%. Según este cálculo, tan solo en China hay al menos 50 millones de pacientes. En 2017, había 30.5 millones de pacientes con dolor neuropático en los Estados Unidos, Japón y los cinco mercados principales de Europa (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido), y el número aumenta cada año. El dolor neuropático es una de las enfermedades más difíciles de tratar, y la mayoría de las opciones terapéuticas actuales siguen sin poder conseguir resultados satisfactorios. Se ha reportado que solamente el 14.9% de los pacientes ambulatorios pueden aliviar el dolor a tiempo a través del tratamiento farmacológico, es decir, aproximadamente el 85% de los pacientes con dolor no reciben tratamiento farmacológico efectivo y a tiempo, de modo que algunos pacientes tienen que recurrir a intervenciones quirúrgicas. En la actualidad, los fármacos de primera línea utilizados clínicamente para el tratamiento del dolor neuropático son principalmente moduladores de los canales iónicos de calcio (tales como pregabalina y gabapentina), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y 5-hidroxitriptamina (tales como duloxetina, venlafaxina, y otros fármacos anticonvulsivos y antidepresivos). Estos fármacos tienen una eficacia limitada y van acompañados de varias reacciones adversas. La duloxetina es uno de los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento del dolor neuropático, cuyos efectos secundarios principales incluyen reacciones digestivas, náuseas, somnolencia, sequedad de boca, hiperhidrosis y mareo, etc., la tasa de abandono resultante alcanza el 15%-20%. Los fármacos antiepilépticos gabapentina y

pregabalina son los principales fármacos para el tratamiento del dolor neuropático, que se pueden provocar mareo, somnolencia, edema periférico, aumento de peso, debilidad, cefalea y sequedad de boca, y muchas otras reacciones adversas. En los últimos años, también se ha descubierto que la pregabalina puede provocar ideas de suicidio y comportamientos autodestructivos relacionados con el consumo de medicamentos en un número muy reducido de pacientes.

[0010] El número de pacientes con osteoartritis es elevado, se estima que hay más de 400 millones de pacientes con osteoartritis a nivel mundial y el número de pacientes en China ha superado los 100 millones. En la actualidad no hay ningún tratamiento efectivo para el dolor por osteoartritis. Clínicamente, hay fisioterapia, farmacoterapia y tratamiento quirúrgico. La fisioterapia incluye hipertermia, hidroterapia, ultrasonidos, masaje, etc., además, los aparatos asistenciales pueden reducir la presión articular y aliviar el dolor, pero los efectos son limitados, y la mayoría de ellos siguen teniendo que depender de fármacos para el tratamiento. Estos fármacos tienen todos ellos distintos grados de efectos secundarios. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos solamente son adecuados para el dolor de ligero a moderado, y tienen efectos secundarios digestivos y riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los analgésicos opioides se utilizan para el dolor intenso, pero tienen efectos secundarios obvios tales como náuseas y vómitos, estreñimiento y farmacodependencia, y no son adecuados para el uso prolongado. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos mecanismos dirigidos a nuevas dianas, y analgésicos seguros y efectivos para satisfacer necesidades clínicas no cubiertas tiene una importante transcendencia económica y social.

[0011] Los resultados de las investigaciones en los últimos años han revelado gradualmente que el subtipo 1.8 de canal iónico de sodio (NaV1.8) desempeña un papel importante en la aparición y la transmisión del dolor. NaV1.8 es un canal iónico de sodio dependiente del voltaje expresado principalmente en neuronas aferentes incluidas las neuronas sensitivas, y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas, la emisión y persistencia de potenciales de acción, y la regulación de la sensibilidad nociceptiva al controlar la entrada y la salida de iones de sodio al interior y al exterior de las células. Los pacientes con mutaciones activadas de NaV1.8 presentan dolor paroxístico provocado por neuropatía de fibras pequeñas (lesión de fibras Aδ y fibras de tipo C amielínicas, que son las principales responsables de la transmisión nociceptiva). Las enfermedades tales como la inflamación crónica y la diabetes

pueden aumentar la expresión de NaV1.8 o cambiar sus propiedades para sensibilizar neuronas nociceptivas y provocar diversidad de dolor. Mientras que los ratones con desactivación de NaV1.8 eran insensibles al dolor.

5 [0012] Con la determinación del papel de Nav1.8 en el dolor crónico, la investigación de fármacos basada en esta diana ha cobrado cada vez más importancia, en la actualidad, hay un bloqueante de tipo molécula de bajo peso molecular en fase clínica 2 internacionalmente, y muchos otros bloqueantes de tipo molécula de bajo peso molecular y anticuerpos están en desarrollo preclínico, aunque no hay ninguna otra investigación ni desarrollo de nuevos fármacos para esta diana en China. El bloqueante de NaV1.8 de tipo molécula de bajo peso molecular de Vertex VX-150 se encuentra en la vanguardia de desarrollo, que se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 2 en pacientes con osteoartritis, dolor agudo y dolor debido a neuropatía de fibras pequeñas, habiendo obtenido resultados positivos en todos los tres estudios, lo cual muestra que la inhibición de la actividad de NaV1.8 puede aliviar una amplia variedad de dolor, incluido el dolor neuropático. En la actualidad, VX-150 ha sido autorizado por la FDA de los EE. UU. como una terapia innovadora para el tratamiento del dolor de moderado a intenso, lo cual demuestra una vez más que NaV1.8 es una diana prometedora para la analgesia. Además, el mecanismo de acción del bloqueante de NaV1.8 y los ensayos clínicos de fase II muestran que tiene una amplia variedad de adaptaciones, que incluyen el dolor neuropático, el dolor por osteoartritis y el dolor agudo por lesión, etc.; y tiene una seguridad relativamente alta, sin adicción, sin los efectos secundarios digestivos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y sin efectos secundarios cardiovasculares; se puede utilizar combinado con otros analgésicos para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

[0013] En los últimos años, los estudios han demostrado que el subtipo 1.8 de canal iónico de sodio (NaV1.8) tiene un cierto efecto regulador sobre la tos, y los bloqueantes de NaV1.8 se pueden utilizar como fármacos potenciales para el tratamiento de la tos.

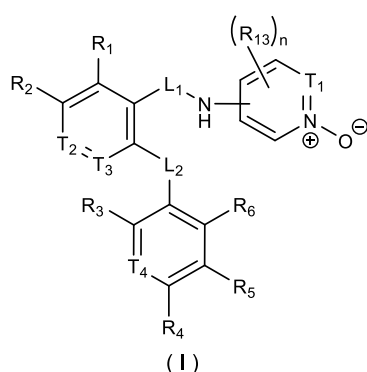
CONTENIDO DE LA PRESENTE INVENCION

35 [0014] Mediante estudios experimentales repetidos, los inventores de la presente divulgación han diseñado y sintetizado racionalmente una serie de compuestos de

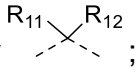
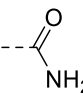
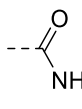
tipo molécula de bajo peso molecular con nuevas estructuras tal como se muestran en la siguiente fórmula general (I) que tienen una alta actividad bloqueante de los canales de sodio 1.8 (NaV1.8) . Los compuestos o un estereoisómero, un racemato, un isómero geométrico, un tautómero, un profármaco, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y una composición farmacéutica se pueden utilizar para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas mediadas por NaV1.8.

[0015] El compuesto de la presente divulgación tiene una alta actividad bloqueante de NaV1.8 y proporciona una nueva opción terapéutica para el tratamiento del dolor y otras enfermedades.

[0016] La presente divulgación proporciona un compuesto tal como se muestra en la fórmula (I), un isómero óptico de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



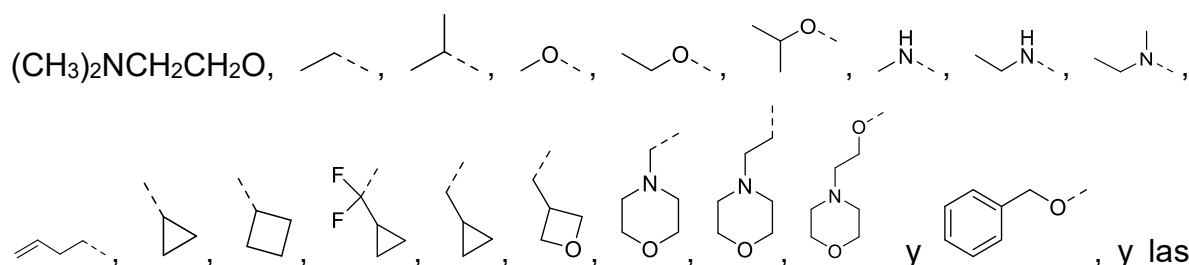
[0017] en donde,
 [0018] T₁ se selecciona de N o C(R₇);
 [0019] T₂ se selecciona de N o C(R₈);
 [0020] T₃ se selecciona de N o C(R₉);
 [0021] T₄ se selecciona de N o C(R₁₀);
 [0022] R₁, R₂, R₈, R₉ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, OH, NH₂, CN, SF₅, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, vinil-alquil C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₆-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-O-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-NH-, heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-, heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-O- y heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-NH-, el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, vinil-alquil C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-

- alquil C₁₋₆-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-O-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-NH-, heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-, heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-O- o heteroaril de 5-6 miembros-alquil C₁₋₃-NH- está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R;
- 5 [0023] y, cuando T₃ es N, R₁ no es H;
- [0024] R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, OH, NH₂, SF₅, CN, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆- y heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₆-, el alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋
- 10 6, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆- o heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₆- está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R;
- [0025] R₇ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o alquilamino C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1,
- 15 2 o 3 R;
- [0026] L₁ se selecciona de C(=O), NH y  ;
- [0027] L₂ se selecciona de O, S, NH y CH₂, el CH está sustituido opcionalmente con 1 o 2 R, y el NH está sustituido opcionalmente con R;
- [0028] R₁₁, R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, OH, NH₂ y alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R; o, R₁₁ y R₁₂ se conectan entre sí para formar un anillo de 3-6 miembros;
- 20 [0029] cada R₁₃ se selecciona independientemente de H, halógeno y alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R;
- [0030] n se selecciona de 1, 2 o 3;
- 25 [0031] cada R se selecciona independientemente de H, D, halógeno, OH, NH₂, CN, , alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ o alquilamino C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R';
- [0032] R' se selecciona de F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CH₃;
- [0033] el heterocicloalquilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros
- 30 contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente de -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y N.
- [0034] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R se selecciona de H, D, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, , Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, ,  y , y las

otras variables son como se definen en la presente divulgación.

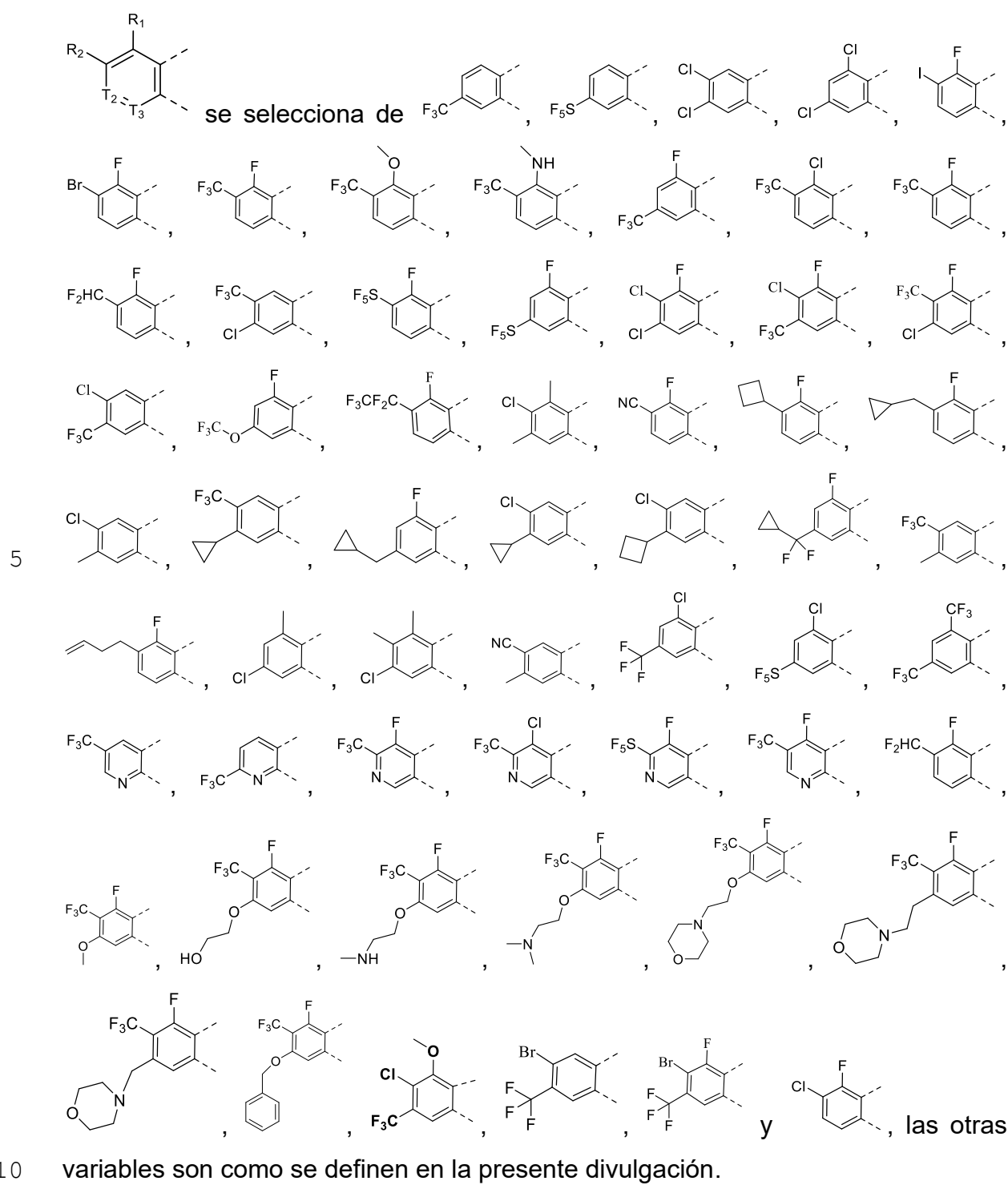
[0035] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₁, R₂, R₈, R₉ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, OH, NH₂, CN, SF₅, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, vinil-alquil C₁₋₃-, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-NH-, piridil-alquil C₁₋₃-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-, tiofenil-alquil C₁₋₃-, tiazolil-alquil C₁₋₃-, pirazolil-alquil C₁₋₃-, imidazolil-alquil C₁₋₃-, piridil-alquil C₁₋₃-O-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-O-, tiofenil-alquil C₁₋₃-O-, tiazolil-alquil C₁₋₃-O-, pirazolil-alquil C₁₋₃-O-, imidazolil-alquil C₁₋₃-O-, piridil-alquil C₁₋₃-NH-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-NH-, tiofenil-alquil C₁₋₃-NH-, tiazolil-alquil C₁₋₃-NH-, pirazolil-alquil C₁₋₃-NH- e imidazolil-alquil C₁₋₃-NH-, el alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, vinil-alquil C₁₋₃-, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, fenil-alquil C₁₋₃-NH-, piridil-alquil C₁₋₃-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-, tiofenil-alquil C₁₋₃-, tiazolil-alquil C₁₋₃-, pirazolil-alquil C₁₋₃-, imidazolil-alquil C₁₋₃-, piridil-alquil C₁₋₃-O-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-O-, tiofenil-alquil C₁₋₃-O-, tiazolil-alquil C₁₋₃-O-, pirazolil-alquil C₁₋₃-O-, imidazolil-alquil C₁₋₃-O-, piridil-alquil C₁₋₃-NH-, pirimidinil-alquil C₁₋₃-NH-, tiofenil-alquil C₁₋₃-NH-, tiazolil-alquil C₁₋₃-NH-, pirazolil-alquil C₁₋₃-NH- o imidazolil-alquil C₁₋₃-NH- está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R, y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

[0036] En algunas realización de la presente divulgación, R₁, R₂, R₈, R₉ se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, SF₅, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃CF₂, OCF₃, HOCH₂CH₂O, CH₃NHCH₂CH₂O,



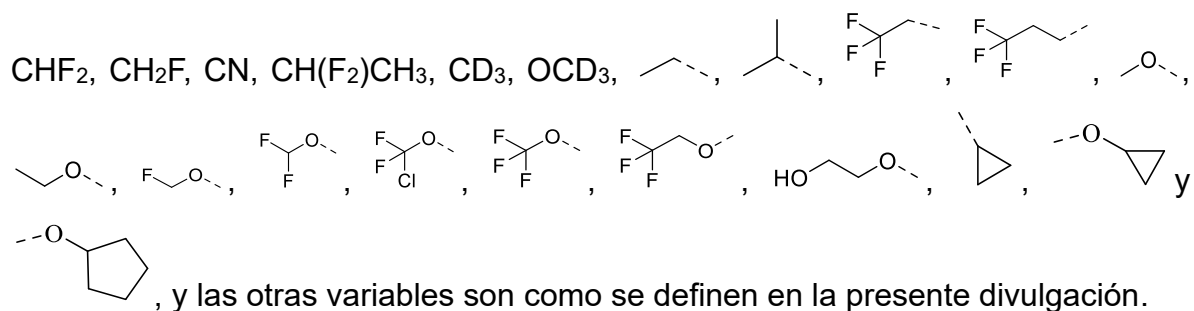
otras variables son como se definen en la presente divulgación.

[0037] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto estructural



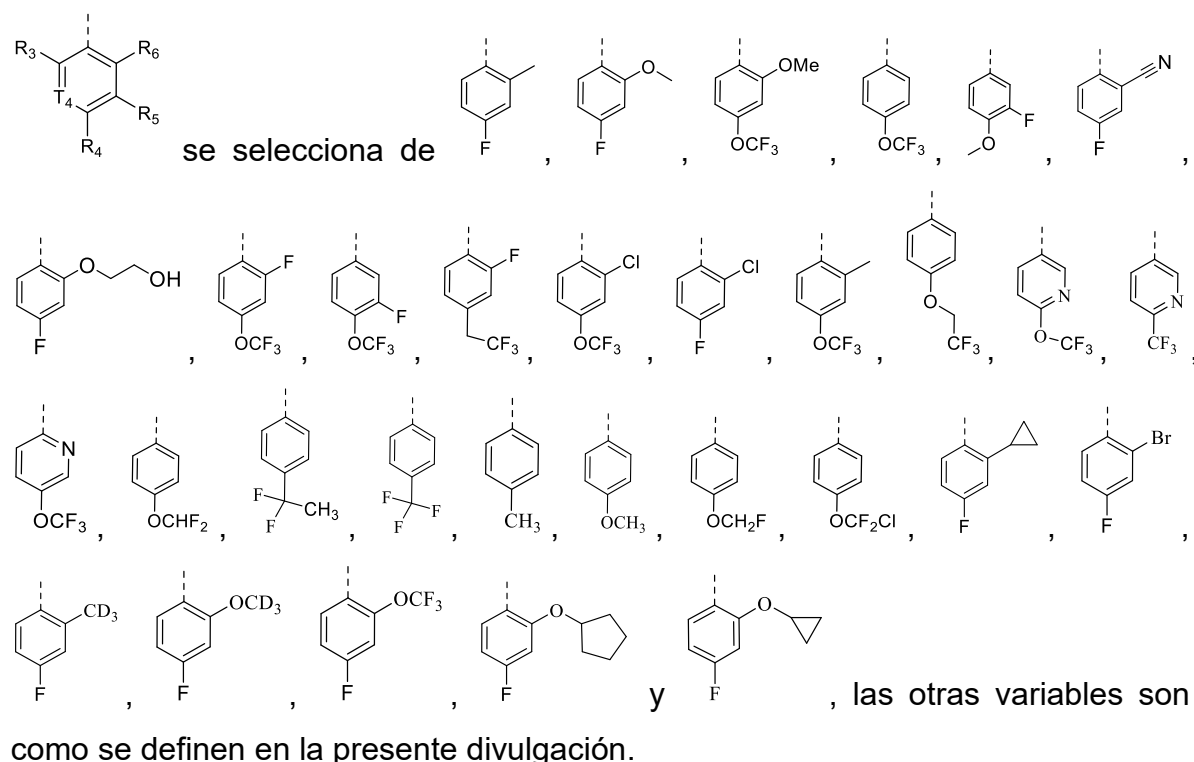
[0038] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, OH, NH₂, SF₅, CN, alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃- y heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃-, el alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃- o heterocicloalquil de 3-6 miembros-alquil C₁₋₃- está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R, las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

[0039] En alguna realización de la presente divulgación, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SF₅, Me, CF₃,



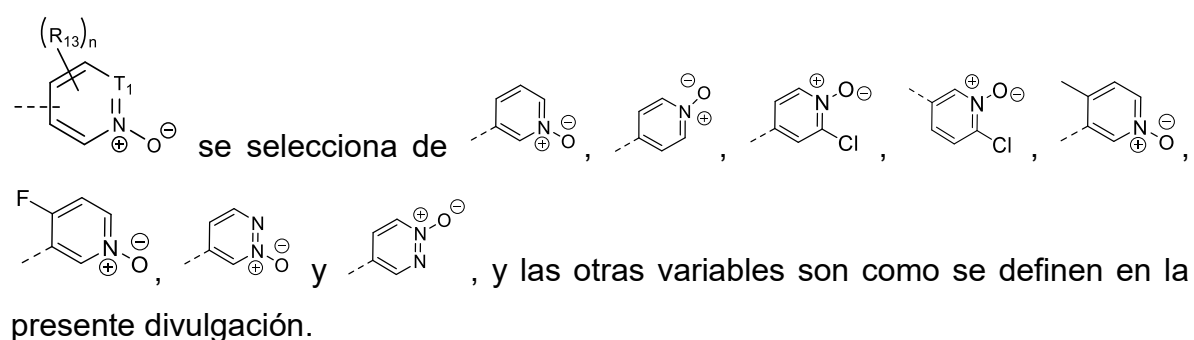
5

[0040] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto estructural



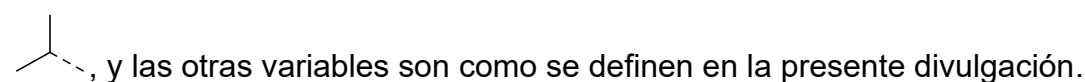
10

[0041] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto estructural



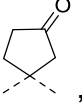
15

[0042] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₁₁, R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CHF₂, CF₃,  y

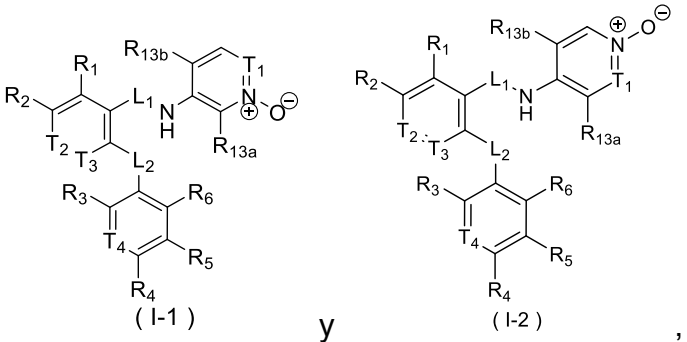


20

[0043] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₁₁ y R₁₂ se conectan entre sí para formar un ciclopropilo, oxetanilo, azetidinilo y ciclopentanonoilo, y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

5 [0044] En algunas realizaciones de la presente divulgación, L₁ se selecciona de C(=O), CH₂, NH, CH(CH₃), CHF, CF₂, CHCHF₂, CHCF₃, ,  y , y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

10 [0045] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto, el isómero óptico de este o la sal farmacéuticamente aceptable de este se selecciona de



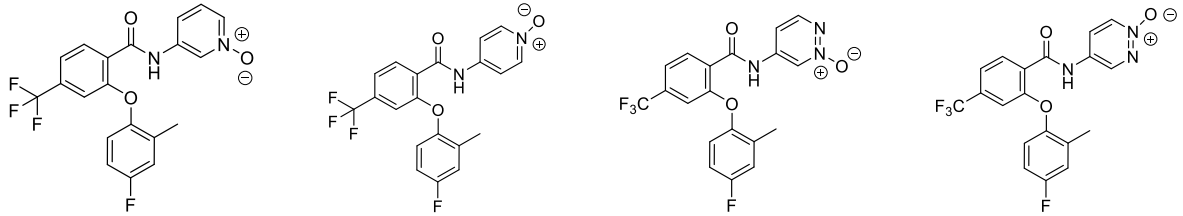
[0046] en donde,

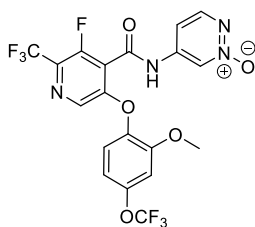
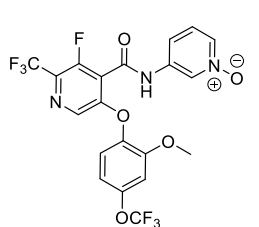
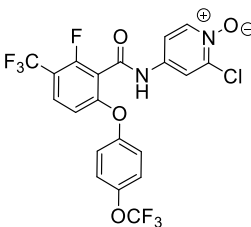
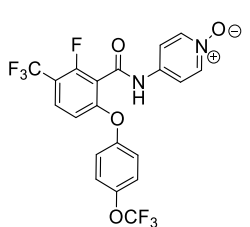
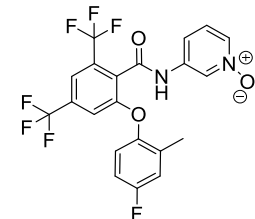
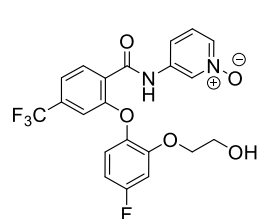
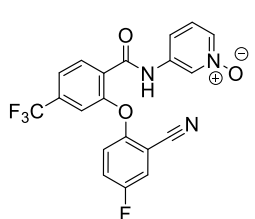
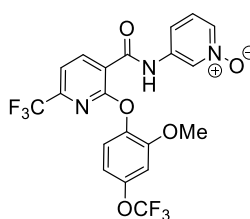
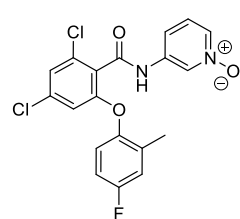
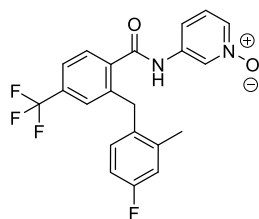
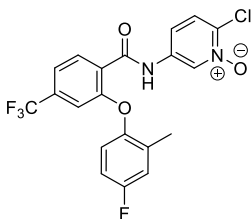
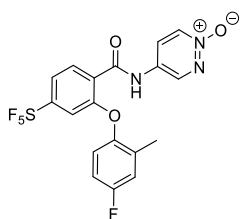
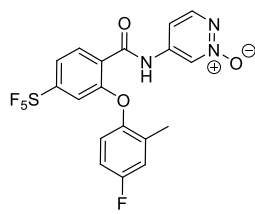
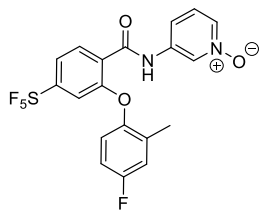
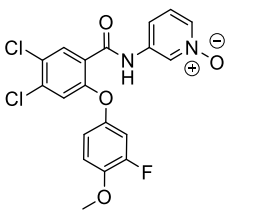
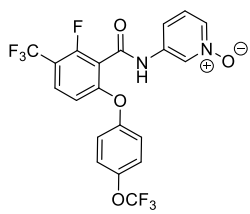
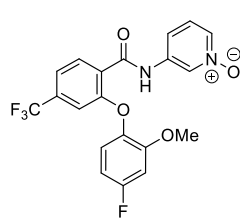
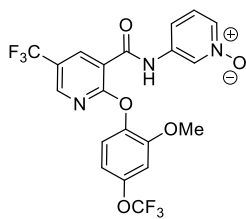
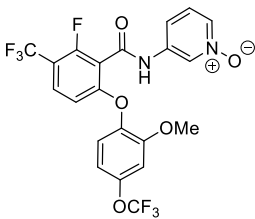
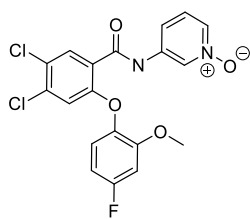
15 [0047] T₁, R₁, R₂, T₂, T₃, R₃, R₄, R₅, R₆, T₄, L₁, L₂, R son como se han definido anteriormente;

[0048] R_{13a}, R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno y alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R.

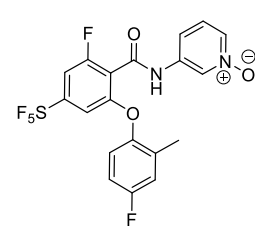
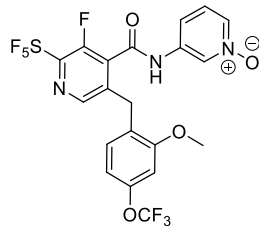
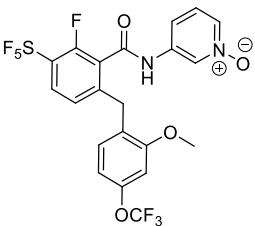
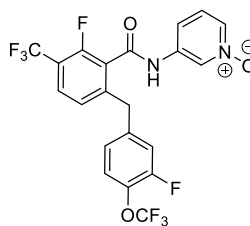
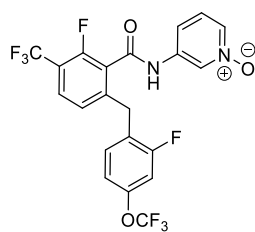
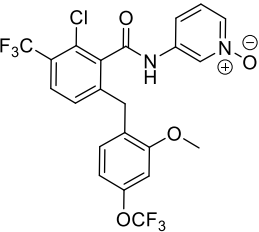
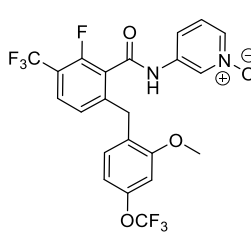
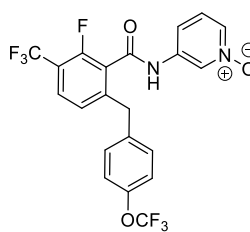
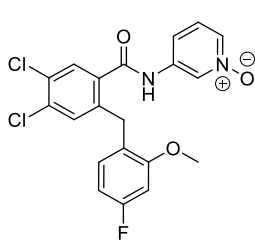
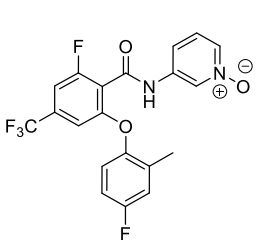
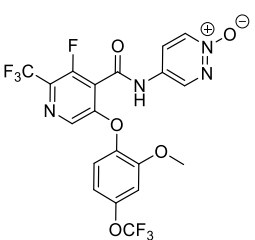
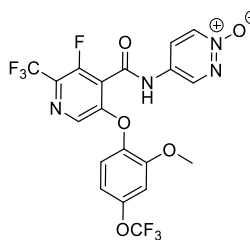
20 [0049] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R_{13a}, R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I y Me, y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

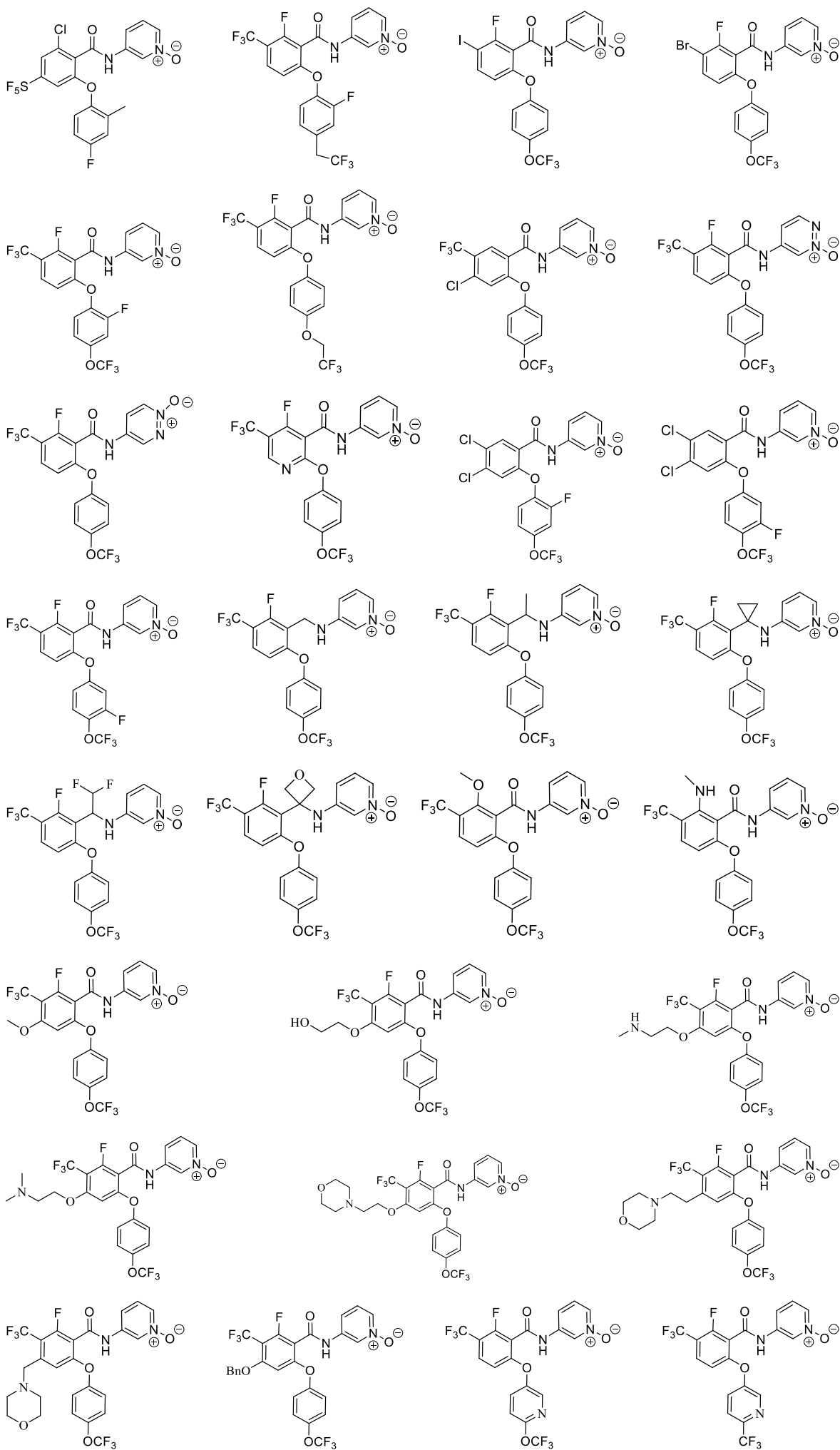
25 [0050] La presente divulgación proporciona además un compuesto tal como se muestra a continuación en la fórmula, un isómero óptico de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este que se selecciona de

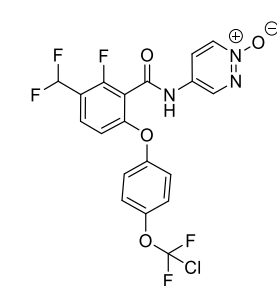
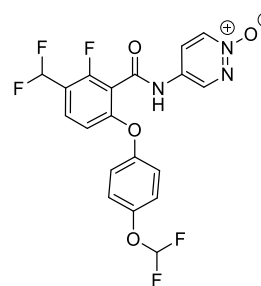
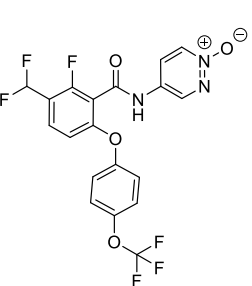
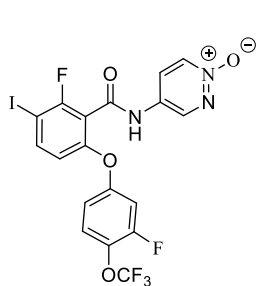
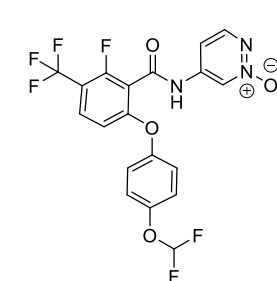
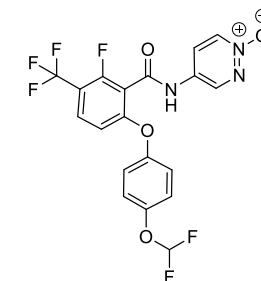
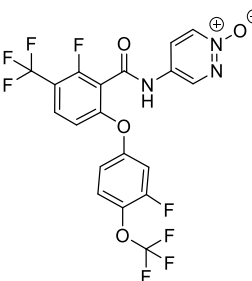
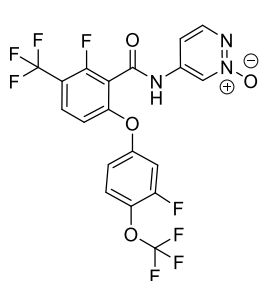
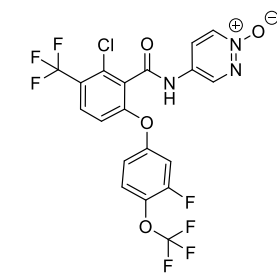
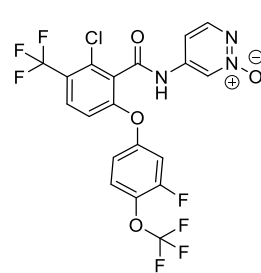
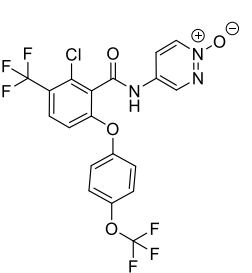
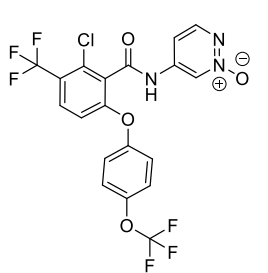
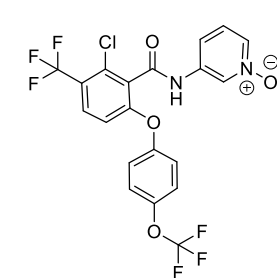
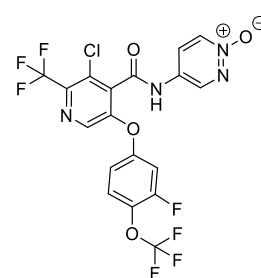
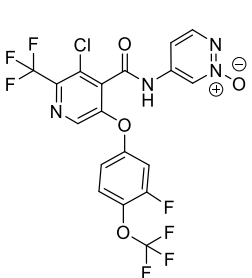
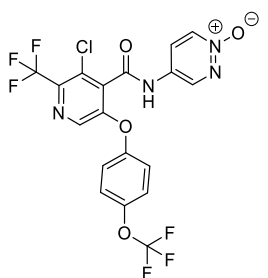
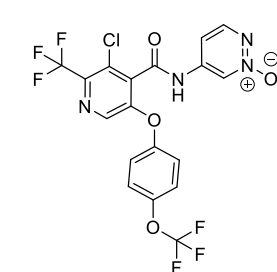
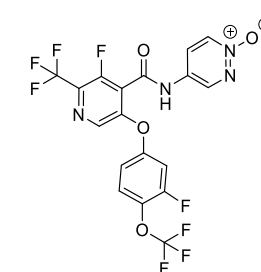
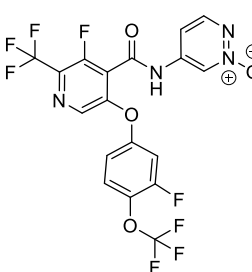
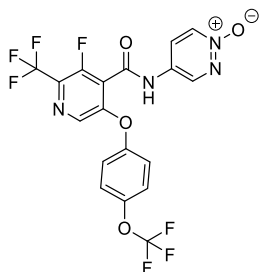
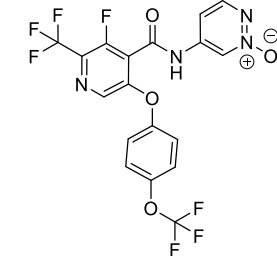
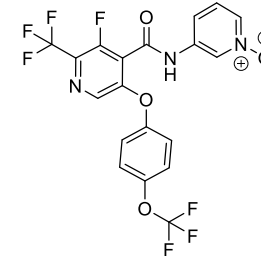
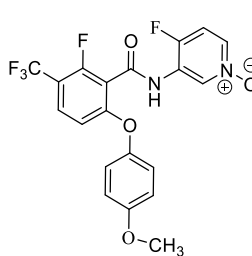
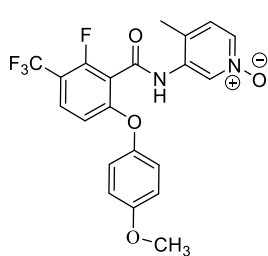
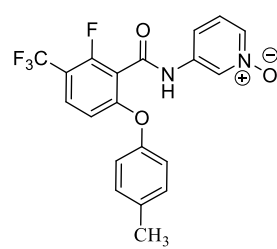
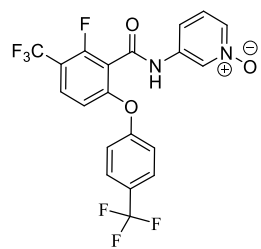
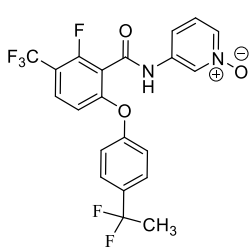
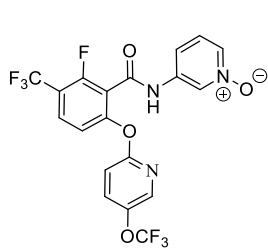




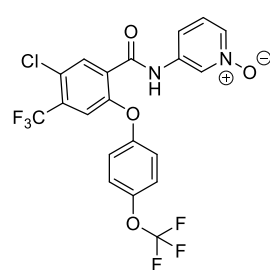
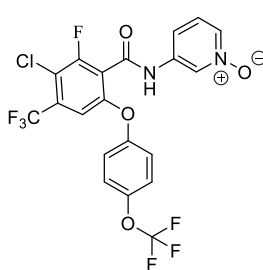
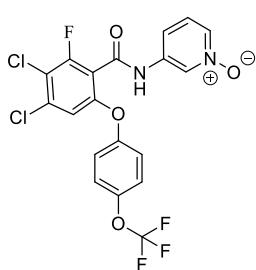
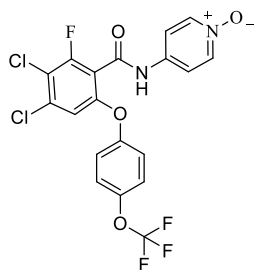
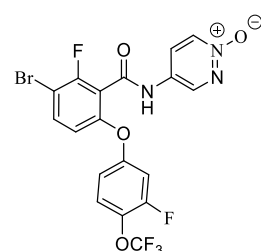
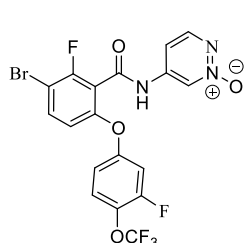
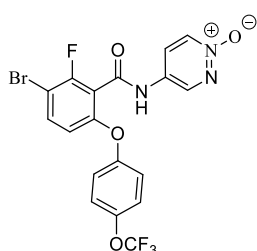
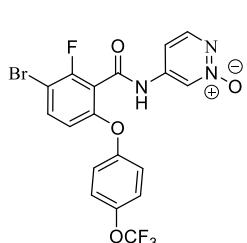
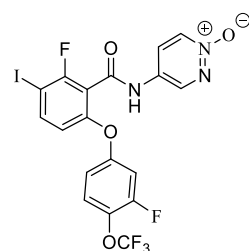
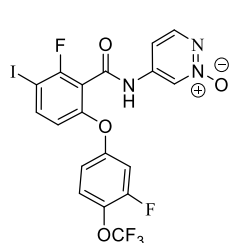
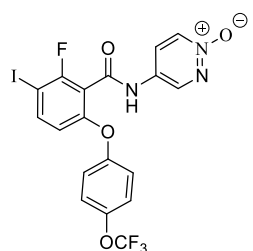
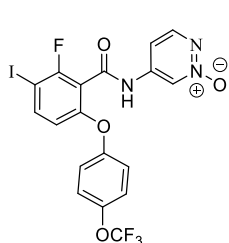
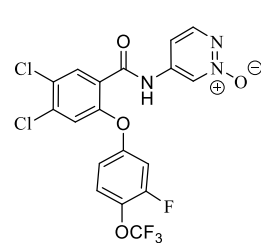
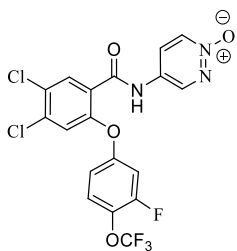
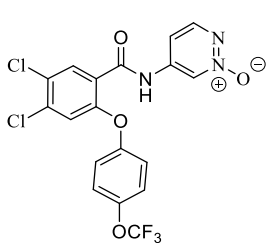
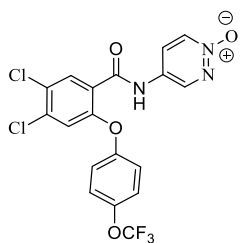
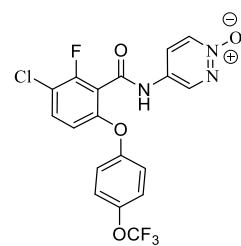
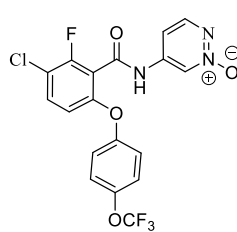
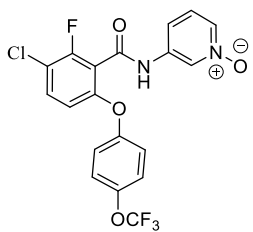
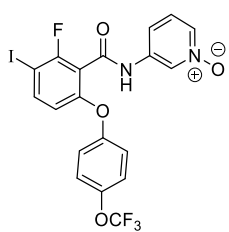
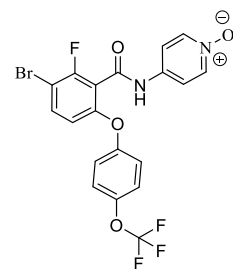
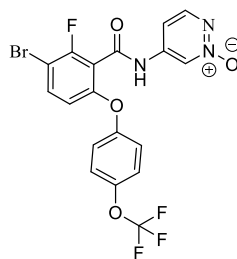
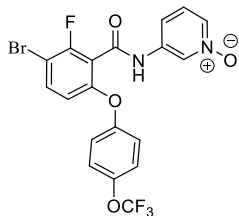
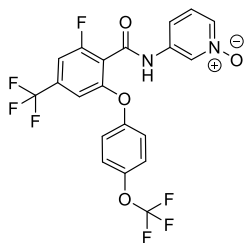
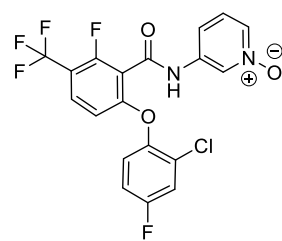
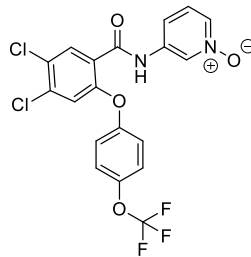
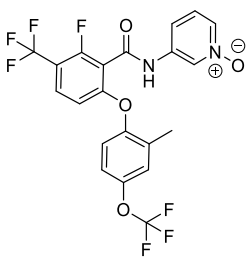
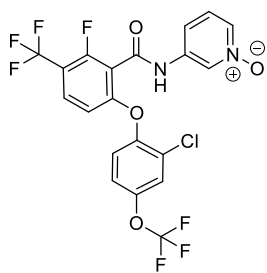
5



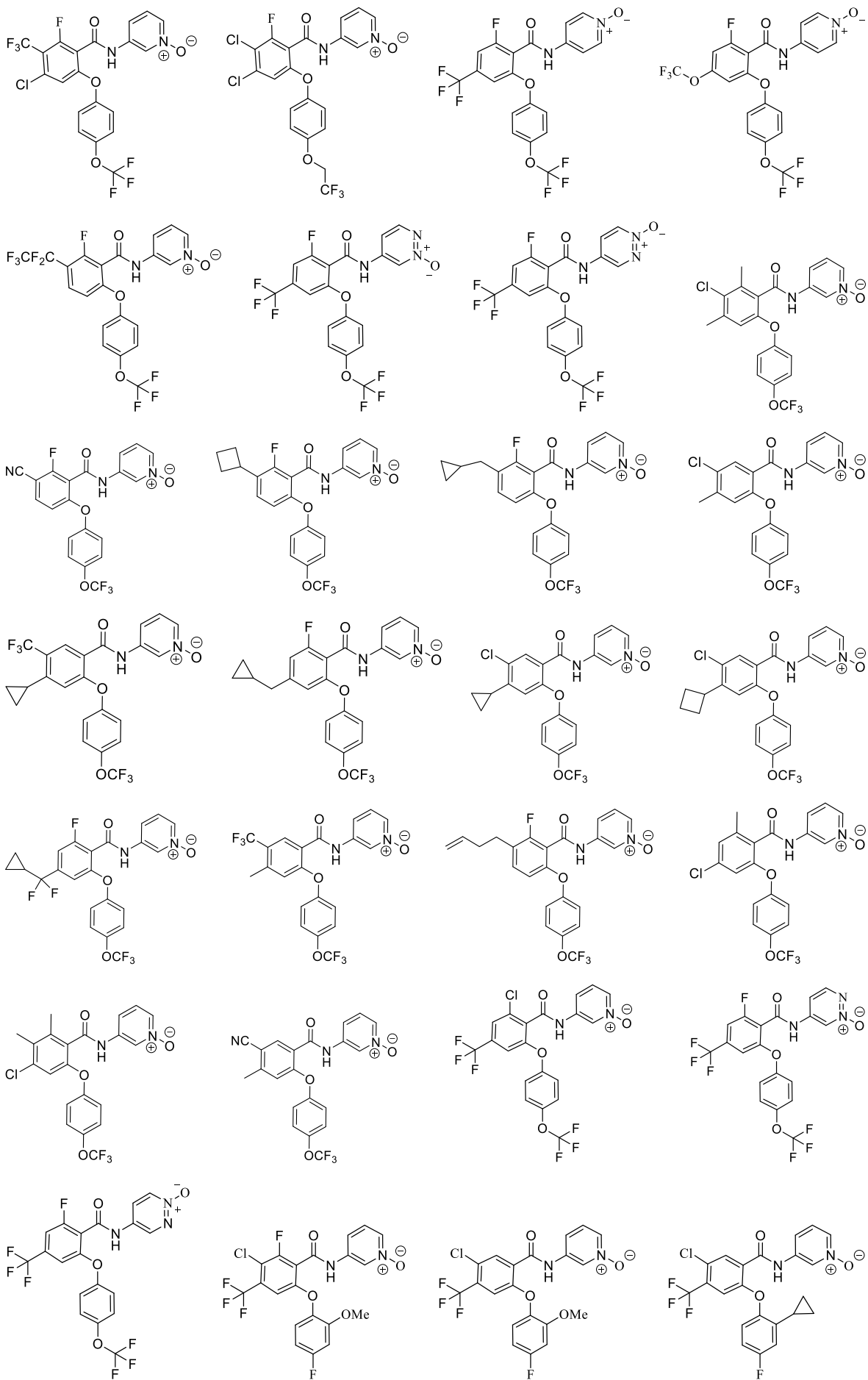




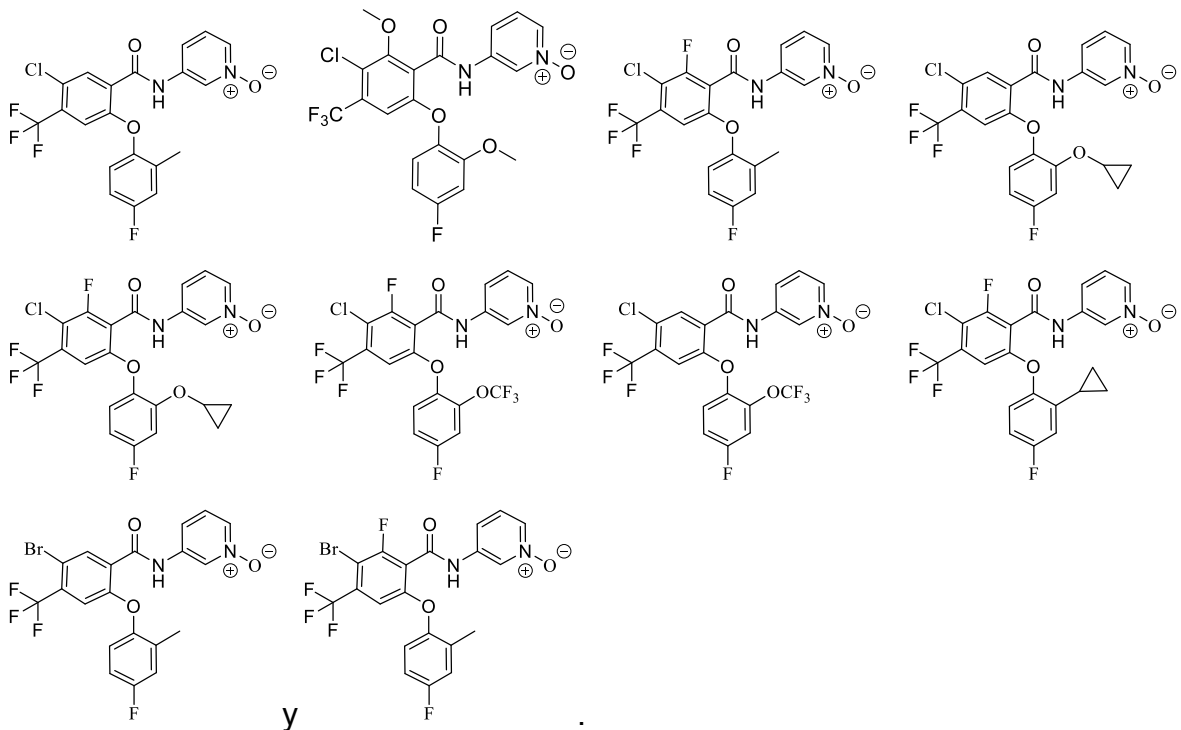
5



5



5



[0051] En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también
 5 divulga una composición farmacéutica. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende el compuesto, el isómero óptico de este y la sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0052] En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición
 10 farmacéutica comprende además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0053] En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también
 15 divulga un uso del compuesto, el isómero óptico de este y la sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para inhibir el canal iónico de sodio dependiente del voltaje en un individuo.

[0054] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el canal de sodio
 20 dependiente del voltaje es Nav1.8.

[0055] En un aspecto adicional de la presente divulgación, la presente divulgación
 también divulga un uso del compuesto, el isómero óptico de este y la sal farmacéuticamente aceptable de este o la composición farmacéutica en la
 25 fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el dolor o la tos, o aliviar la intensidad del dolor o la tos en un individuo.

- 5 [0056] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor oncológico, dolor primario, dolor posoperatorio, dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot, Marfan y Down, incontinencia y arritmia.
- [0057] En algunos aspectos de la presente divulgación, el dolor intestinal se selecciona de dolor por enfermedad inflamatoria intestinal, dolor por enfermedad de Crohn y dolor por cistitis intersticial.
- 10 [0058] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el dolor neuropático se selecciona de neuralgia posherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensitiva relacionada con el dolor por VIH, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor posamputación, dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por aplastamiento nervioso, estenosis del conducto
- 15 vertebral, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, ciática, avulsión nerviosa, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia provocada por farmacoterapia, neuralgia provocada por quimioterapia oncológica, neuralgia provocada por la terapia antirretrovírica, dolor tras la lesión de la médula
- 20 espinal, neuropatía primaria de fibras pequeñas, neuropatía sensitiva primaria y cefalea autonómica del trigémino.
- [0059] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el dolor musculoesquelético se selecciona de dolor por osteoartritis, dolor de espalda, dolor
- 25 por frío, dolor por quemadura y dolor dental.
- [0060] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el dolor inflamatorio se selecciona de dolor por artritis reumatoide y vulvodinia.
- 30 [0061] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el dolor primario se selecciona de fibromialgia.
- [0062] En algunas realizaciones de la presente divulgación, se administran uno o más agentes terapéuticos diferentes simultáneamente, antes o después de la
- 35 administración del compuesto, el isómero óptico de este y la sal farmacéuticamente aceptable de este o la composición farmacéutica.
- [0063] En un aspecto adicional de la presente divulgación, la divulgación también proporciona un método para tratar o aliviar el dolor en un sujeto. En algunas

realizaciones de la presente divulgación, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, el isómero óptico de este o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica al sujeto. En algunas realizaciones de la presente solicitud, el dolor del sujeto es como se define en la presente divulgación.

[0064] En un aspecto adicional de la presente divulgación, la divulgación también proporciona un método para inhibir canales de sodio dependientes del voltaje en un sujeto. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, el isómero óptico de este o la sal farmacéuticamente aceptable de este o la composición farmacéutica al sujeto. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el canal de sodio dependiente del voltaje es Nav1.8.

15 DEFINICIÓN

[0065] Los siguientes términos y símbolos utilizados en esta solicitud tienen los siguientes significados, a menos que se especifique otra cosa en el contexto.

20 [0066] Un guion (“-”) que no se encuentre entre dos letras o símbolos indica el sitio de conexión del sustituyente. Por ejemplo, (alquil C₁₋₆)carbonil- se refiere a un alquilo C₁₋₆ que está enlazado al resto de la molécula a través de un carbonilo. Sin embargo, cuando el sitio de conexión del sustituyente es obvio para los expertos en la técnica, por ejemplo, un sustituyente halógeno, el “-” se puede omitir.

25 [0067] Cuando el enlace de valencia de un grupo se marca con una línea discontinua “- -”, por ejemplo, en “”, la línea ondulada indica el sitio de conexión entre el grupo y la otra parte de la molécula.

30 [0068] El término “hidrógeno”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -H.

[0069] El término “deuterio”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -D.

35 [0070] El término “hidroxilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -OH.

[0071] El término “halogenado” o “halógeno”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

[0072] El término “ciano”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -CN.

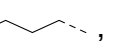
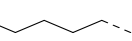
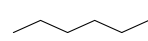
5

[0073] A menos que se especifique otra cosa, C_{n-n+m} o C_n-C_{n+m} incluye cualquier caso específico de n a n+m carbonos, por ejemplo, C_{1-12} incluye C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} y C_{12} , y también se incluye cualquier intervalo de n a n+m, por ejemplo, C_{1-12} incluye C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} y C_{9-12} , etc.; de forma similar, de n miembros a n+m miembros significa que el número de átomos en el anillo es de n a n+m, por ejemplo, el anillo de 3-12 miembros incluye un anillo de 3 miembros, anillo de 4 miembros, anillo de 5 miembros, anillo de 6 miembros, anillo de 7 miembros, anillo de 8 miembros, anillo de 9 miembros, anillo de 10 miembros, anillo de 11 miembros y anillo de 12 miembros, y también se incluye cualquier intervalo de n a n+m, por ejemplo, el anillo de 3-12 miembros incluye un anillo de 3-6 miembros, anillo de 3-9 miembros, anillo de 5-6 miembros, anillo de 5-7 miembros, anillo de 6-7 miembros, anillo de 6-8 miembros y anillo de 6-10 miembros, etc.

[0074] A menos que se especifique otra cosa, el número de átomos en un anillo se define generalmente como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, “anillo de 3-6 miembros” se refiere a un “anillo” en el que hay de 3 a 6 átomos dispuestos alrededor.

[0075] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquilo C_{1-6} ” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que consiste en de 1 a 6 átomos de carbono. El alquilo C_{1-6} incluye grupos alquilo C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_6 y C_5 , etc.; puede ser monovalente (tal como CH_3), divalente (tal como $-CH_2-$)

o multivalente (tal como ). Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se

limitan a, CH_3 , , , , , , , , , etc.

[0076] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquilo C_{1-3} ” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. El alquilo C_{1-3} incluye grupos alquilo C_{1-2} y C_{2-3} , etc.; puede ser monovalente (tal como CH_3), divalente (tal como $-CH_2-$) o multivalente (tal como


). Los ejemplos de cicloalquilo C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, CH₃, , , , , etc.

[0077] A menos que se especifique otra cosa, el término “alcoxi C₁₋₆” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono conectados al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. El alcoxi C₁₋₆ incluye grupos alcoxi C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄ y C₃, etc. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (que incluye *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (que incluye *n*-butoxi, isobutoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi), pentoxi (que incluye *n*-pentoxi, isopentoxi y neopentoxi), hexoxi, etc.

[0078] A menos que se especifique otra cosa, el término “alcoxi C₁₋₃” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono que se conectan al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. El “alcoxi C₁₋₃” incluye alcoxi C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ y C₂, etc. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (que incluye *n*-propoxi e isopropoxi), etc.

[0079] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquilamino C₁₋₆” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono que se conectan al resto de la molécula a través de un amino. El alquilamino C₁₋₆ incluye alquilamino C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ y C₂, etc. Los ejemplos de alquilamino C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃), -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, etc.

[0080] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquilamino C₁₋₃” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono que se conectan al resto de la molécula a través de un amino. El “alquilamino C₁₋₃” incluye alquilamino C₁₋₂, C₃ y C₂, etc. Los ejemplos de alquilamino C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, etc.

[0081] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquiltio C₁₋₆” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono conectados al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. El alquiltio C₁₋₆ incluye alquiltio C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ y C₂, etc. Los ejemplos de alquiltio C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂, etc.

- 5 [0082] A menos que se especifique otra cosa, el término “alquiltio C₁₋₃” se refiere a aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono conectados al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. El “alquiltio C₁₋₃” incluye alquiltio C₁₋₃, C₁₋₂ y C₃, etc. Los ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂, etc.
- 10 [0083] A menos que se especifique otra cosa, “cicloalquilo C₃₋₆” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que consiste en de 3 a 6 átomos de carbono, que es un sistema monocíclico y sistema bicíclico, el cicloalquilo C₃₋₆ incluye cicloalquilo C₃₋₅, C₄₋₅ y C₅₋₆, etc.; y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.
- 15 [0084] A menos que se especifique otra cosa, el término “heterocicloalquilo de 3-6 miembros” por sí solo o combinado con otros términos se refiere a un grupo cíclico saturado que consiste en de 3 a 6 átomos anulares, siendo 1, 2, 3 o 4 átomos anulares heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el resto son átomos de carbono, en donde el átomo de N está cuaternizado opcionalmente, y los heteroátomos de N y S pueden estar oxidados opcionalmente (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). Incluye sistemas monocíclicos y bicíclicos, en donde el sistema bicíclico incluye anillos espiro, anillos condensados y anillos con puentes. Además, para el “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”, un heteroátomo puede ocupar la posición de conexión del heterocicloalquilo con el resto de la molécula. El heterocicloalquilo de 3-6 miembros incluye heterocicloalquilo de 4-6 miembros, 5-6 miembros, 4 miembros, 5 miembros y 6 miembros, etc. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 3-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotienilo (que incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo (que incluye tetrahidrofuran-2-ilo, etc.), tetrahidropiranilo, piperidinilo (que incluye 1-piperidinilo, 2-piperidinilo y 3-piperidinilo, etc.), piperazinilo (que incluye 1-piperazinilo y 2-piperazinilo, etc.), morfolinilo (que incluye 3-morfolinilo y 4-morfolinilo, etc.), dioxanilo, ditianilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-oxazinilo, 1,2-tiazinilo, hexahidropiridazinilo, homopiperazinilo u homopiperidinilo, etc.
- 35 [0085] A menos que se especifique otra cosa, el término “anillo de 3-6 miembros” por sí solo o combinado con otros términos se refiere a un grupo monocíclico saturado o un grupo monocíclico insaturado que consiste en de 3 a 6 átomos

anulares, respectivamente, puede contener un anillo de carbonos puro o un anillo con heteroátomos. En donde 3-6 se refiere al número de átomos que forman el anillo. Los ejemplos de anillo de 3-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, tetranilo, ciclopentanono, ciclohexanono, etc.

[0086] A menos que se especifique otra cosa, el término “anillo heteroaromático de 5-6 miembros” y “heteroarilo de 5-6 miembros” se pueden utilizar indistintamente en la presente divulgación, y el término “heteroarilo de 5-6 miembros” se refiere a un grupo monocíclico con un sistema de electrones π conjugados que consiste en de 5 a 6 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos anulares son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el resto son átomos de carbono. En donde el átomo de nitrógeno está cuaternizado opcionalmente, y los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente (es decir, NO y S (O)_p, p es 1 o 2). El heteroarilo de 5-6 miembros puede conectarse al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono. El heteroarilo de 5-6 miembros incluye heteroarilo de 5 miembros y de 6 miembros. Los ejemplos del heteroarilo de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo (que incluye N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, etc.), pirazolilo (que incluye 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, etc.), imidazol (que incluye N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo, etc.), oxazolilo (que incluye 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo, etc.), triazolilo (1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo y 4H-1,2,4-triazolilo, etc.), tetrazolilo, isoxazolilo (3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo, etc.), tiazolilo (que incluye 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo, etc.), furanilo (que incluye 2-furanilo y 3-furanilo, etc.), tiofenilo (que incluye 2-tiofenilo y 3-tiofenilo, etc.), piridilo (que incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, etc.), pirazinilo o pirimidinilo (que incluye 2-pirimidinilo y 4-pirimidinilo, etc.).

[0087] Por consiguiente, el término “anillo heteroaromático”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de heteroarilo como se ha definido anteriormente.

[0088] Tal como se utiliza en la presente, “arilo” y “aromático” siguen la regla de Hückel, en donde el número de electrones π es igual a $4n + 2$ y n es cero o cualquier número entero positivo hasta 6.

[0089] El término “carbonilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -C(O)- y también se puede expresar como -CO-.

[0090] El término “amino”, tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -NH₂.

5 [0091] El término “opcionalmente”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a que el evento descrito delante puede o no ocurrir, y la descripción incluye las circunstancias en las que el evento ocurre y las circunstancias en las que el evento no ocurre. Por ejemplo, “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a alquilo no sustituido y alquilo sustituido, en donde el alquilo es como se define en la presente. Los expertos en la técnica deben entender que para cualquier grupo que contenga
10 uno o más sustituyentes, el grupo no incluye ningún modo de sustitución espacialmente impráctico, químicamente incorrecto, sintéticamente inviable y/o inherentemente inestable.

[0092] Tal como se utiliza en la presente, el término “sustituido” o “sustituido con”
15 significa que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo o grupo dado se sustituyen, por ejemplo, por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo sustituyente dado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo dado. Cuando el sustituye es oxo (es decir, =O), entonces se sustituyen dos átomos de hidrógeno en un único átomo por oxígeno. Tales combinaciones se permiten
20 solamente cuando las combinaciones de sustituyentes y/o variables dan como resultado compuestos químicamente correctos y estables. Un compuesto químicamente correcto y estable significa que el compuesto es suficientemente estable para separarlo de la mezcla de reacción, se puede determinar la estructura química del compuesto y a continuación se puede preparar en forma de un
25 preparado con al menos utilidad práctica. Por ejemplo, en ausencia de una lista explícita de sustituyentes, el término “estar sustituido” o “sustituido”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo o grupo dado se sustituyen independientemente por uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, y el sustituyente se selecciona independientemente de: deuterio
30 (D), halógeno, -OH, sulfhidrido, ciano, -CD₃, alquilo (preferentemente alquilo C₁₋₆), alcoxi (preferentemente alcoxi C₁₋₆), haloalquilo (preferentemente alquilo C₁₋₆ halogenado), haloalcoxi (preferentemente alcoxi C₁₋₆ halogenado), -C(O)NR_aR_b y -N(R_a)C(O)R_b y -C(O)O(alquilo C₁₋₄) (en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado), carboxilo
35 (-COOH), cicloalquilo (preferentemente cicloalquilo de 3-8 miembros), heterociclilo (preferentemente heterociclilo de 3-8 miembros), arilo, heteroarilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroaril(alquil C₁₋₆), O(alquil C₁₋₆)fenilo, -alquil C₁₋₆ OH (preferentemente -alquil

C₁₋₄-OH), -alquil C₁₋₆-SH, -alquil C₁₋₆-O-C₁₋₂, -alquil C₁₋₆-NH₂ (preferentemente -alquil C₁₋₃-NH₂), -N(alquilo C₁₋₆)₂ (preferentemente -N(alquilo C₁₋₃)₂), -NH(alquilo C₁₋₆) (preferentemente -NH(alquilo C₁₋₃)), -N(alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆fenilo), -NH((alquil C₁₋₆)fenilo), nitro, -C(O)O(alquilo C₁₋₆) (preferentemente -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)heteroarilo (preferentemente -C(O)-heteroarilo de 5-7 miembros), -C(O)(alquil C₁₋₆)fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆ halogenado), -OC(O)(alquilo C₁₋₆) (preferentemente -OC(O)(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonilo (por ejemplo, -S(O)₂-(alquilo C₁₋₆), alquilsulfinilo (-S(O)-(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ halogenado, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂NH(fenilo), -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NHS(O)₂(fenilo) y -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆ halogenado), en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos cada uno opcionalmente además con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -NH₂, cicloalquilo, heterociclilo de 3-8 miembros, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halogenado-, -O(alquilo C₁₋₄), -alquil C₁₋₄-OH, -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄ halogenado), ciano, nitro, -C(O)-OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -NH(alquil C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(fenilo), -SO₂(alquilo C₁₋₆ halogenado), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(alquilo C₁₋₆ halogenado). Cuando un átomo o grupo está sustituido con una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

[0093] Cuando aparece cualquier variable (tal como R) en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar sustituido opcionalmente con hasta dos R, en donde la definición de R en cada aparición es independiente. Además, se permite una combinación del sustituyente y/o la variante de este solamente cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

[0094] El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a atóxico, biológicamente tolerable y adecuado para la aplicación individual.

[0095] El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a la sal de adición de ácido o sal de adición de base atóxica,

biológicamente tolerable del compuesto tal como se muestra en la fórmula (I) adecuada para la administración a un individuo, que incluye, pero no se limita a: sal de adición de ácido formada por el compuesto tal como se muestra en la fórmula (I) y ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, carbonato, bicarbonato, 5 fosfato, sulfato, sulfito, nitrato, etc.; y sal de adición de ácido formada por el compuesto tal como se muestra en la fórmula (I) y ácido orgánico, tal como formiato, acetato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y otras sales formadas con ácido alcanodicarboxílico $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-$ 10 COOH (en donde *n* es 0-4). La “sal farmacéuticamente aceptable” también incluye sales de adición de base formadas por un compuesto tal como se muestra en la fórmula (I) con un grupo ácido y cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

15 [0096] Además, si el compuesto descrito en la presente se obtiene en forma de sal de adición de ácido, la forma de base libre se puede obtener alcalizando la solución de la sal de adición de ácido. En cambio, si el producto está en forma de una base libre, la sal de adición de ácido, especialmente la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento 20 convencional para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos disolviendo la base libre en un disolvente adecuado y tratando la solución con ácido. Los expertos en la técnica pueden determinar diferentes métodos sintéticos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables atóxicas sin experimentación excesiva.

25 [0097] Los expertos en la técnica deben entender que algunos compuestos de la fórmula tal como se muestra en la fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales, de modo que haya dos o más estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de estereoisómeros 30 individuales (p. ej., enantiómeros, diastereómeros) y mezclas de cualesquiera relaciones tales como racemato y, en una situación apropiada, pueden existir en forma de tautómero e isómero geométrico de estos.

[0098] El término “estereoisomero” utilizado en la presente se refiere al compuesto 35 con la misma composición química pero diferente en la disposición espacial de átomos o grupos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros e isómeros conformacionales.

[0099] El término “enantiómero” utilizado en la presente se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

5 [0100] El término “diastereómero” utilizado en la presente se refiere a estereoisómeros con dos o más centros quirales y las moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, tales como el punto de fusión, punto de ebullición, propiedades espectrales o actividad biológica. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante métodos
10 analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía tal como HPLC.

[0101] La definición y la puesta en práctica de la stereoquímica se pueden consultar en S. P. Parker, “McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms” (1984)
15 McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en forma ópticamente activa, es decir, tienen la capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada. Cuando se describen compuestos ópticamente activos, los prefijos D y L o R y S se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula con respecto a su centro quiral. Los
20 prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para referirse al símbolo del compuesto que hace girar el plano de la luz polarizada, donde (-) o l se refiere a que el compuesto es levógiro. Los compuestos con los prefijos (+) o D son dextrógiros. Para una estructura química dada, los estereoisómeros son los mismos salvo que son
25 imágenes especulares entre sí. Los estereoisómeros específicos también se pueden denominar enantiómeros, y las mezclas de tales isómeros se suelen denominar mezclas de enantiómeros. La mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, que puede presentarse en ausencia de estereoselectividad o estereospecificidad en reacciones o métodos químicos. Los
30 términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos enantiómeros que no tienen actividad óptica.

[0102] Las mezclas racémicas pueden utilizarse en su propia forma o separarse en isómeros individuales. A través de la resolución, se pueden obtener
35 compuestos stereoquímicamente puros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para separar isómeros son muy conocidos (véase Allinger n. L. y Eliel E. L., “*topics in stereochemistry*”, Tomo 6, Wiley Interscience, 1971),

incluidos los métodos físicos, tales como cromatografía utilizando adsorbentes quirales. Los isómeros individuales en forma quiral se pueden preparar a partir de precursores quirales. Como alternativa, el isómero individual se puede obtener mediante la separación química de la mezcla formando una sal diastereoisomérica con un ácido quiral (p. ej., enantiómero individual de ácido 10-alcanforsulfónico, ácido alcanfórico, ácido α -bromoalcanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidon-5-carboxílico, etc.), cristalizando la sal en etapas, y a continuación congelando una o dos de las bases separadas, repitiendo opcionalmente el proceso, para obtener de este modo uno o dos isómeros sustancialmente exentos del otro isómero, es decir, el estereoisómero deseado con una pureza óptica de, por ejemplo, al menos un 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99.5% en peso. Como alternativa, como bien saben los expertos en la técnica, el racemato se puede enlazar covalentemente a un compuesto quiral (auxiliar) para obtener diastereómeros.

[0103] El término “tautómero” o “forma tautomérica” utilizado en la presente se refiere a isómeros estructurales de energías diferentes que se pueden transformar unos en otros a través de barreras de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros de transferencia de protones) incluyen la interconversión por migración de protones, tal como la isomerización ceto-enol e imino-enamina. El tautómero de valencia incluye la interconversión a través de la recombinación de algunos electrones enlazados.

[0104] El término “tratamiento”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a la administración de una o más sustancias farmacéuticas, especialmente los compuestos tal como se muestran en la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, a un individuo que padece o que tiene síntomas de la enfermedad para curar, aliviar, mitigar, cambiar, tratar, mejorar, corregir o influir en la enfermedad o los síntomas de la enfermedad. El término “prevención”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a la administración de una o más sustancias farmacéuticas, especialmente el compuesto tal como se muestra en la fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable de este, a un individuo con una constitución propensa a la enfermedad para prevenir que el individuo padezca la enfermedad. Cuando conlleva una reacción química, los términos “tratar”, “contacto” y “reacción” se refieren a la adición o la mezcla de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto mostrado y/o deseado. Se ha de entender que la reacción para producir el producto mostrado y/o deseado puede que no provenga

necesariamente directamente de la combinación de los dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios generados en la mezcla, que finalmente conduzcan a la formación del producto mostrado y/o deseado.

- 5 [0105] El término “cantidad eficaz”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad que es normalmente suficiente para producir un efecto beneficioso sobre un individuo. La cantidad eficaz del compuesto de la presente divulgación se puede determinar mediante métodos convencionales (tales como modelado, estudio de aumento de la dosis o ensayo clínico) en combinación con factores
- 10 influyentes convencionales (tales como el modo de administración, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, los antecedentes médicos del individuo, el estado de salud del individuo, la respuesta del individuo al fármaco, etc.).
- 15 [0106] Los términos técnicos y científicos utilizados en la presente que no se definen específicamente tienen los significados comprendidos comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

20

[0107] REALIZACIÓN

- [0108] La presente divulgación se explicará además más adelante con realizaciones específicas. Se ha de entender que estas realizaciones se utilizan
- 25 solamente para ilustrar la presente divulgación y no para limitar el alcance de la presente divulgación. En la siguiente realización, si no se especifican condiciones específicas, los métodos experimentales suelen seguir las condiciones convencionales de este tipo de reacción o las condiciones recomendadas por el fabricante. A menos que se especifique otra cosa, los porcentajes y las partes son
- 30 porcentajes en peso y partes en peso. A menos que se especifique otra cosa, la relación de líquidos es una relación en volumen.

- [0109] Los materiales experimentales y reactivos utilizados en la siguiente realización se pueden obtener a partir de fuentes comerciales disponibles a menos
- 35 que se especifique otra cosa.

[0110] En la siguiente realización, el espectro de ¹H-RMN se registró con el instrumento de resonancia magnética nuclear AVANCE III HD 400MHz de Bruker; el

espectro de ^{13}C -RMN se registró con el instrumento de resonancia magnética nuclear AVANCE III HD 400MHz de Bruker, y el desplazamiento químico se expresó en δ (ppm); el espectro de masas se registró con el espectrómetro de masas 1260 (ESI) de Agilent o LCMS-2020 (ESI) de Shimadzu o 6215 (ESI) de Agilent; la
5 separación por HPLC preparativa en fase inversa se realizó con el sistema de purificación automático guiado por UV 1290 de Agilent (columna Xtimate® Prep C18 OBDTM 21.2*250mm 10 μm) o sistema de purificación automático guiado por UV GX281 de Gilson (columna xBridge® Prep C18 OBDTM 19*250mm 10 μm) o sistema de purificación automático guiado por QDa de Waters (columna SunFire®
10 Prep C18 OBD 29*250mm 10 μm).

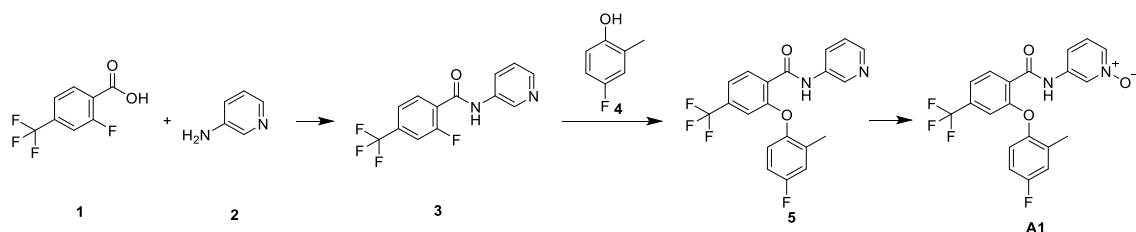
[0111] En donde, los nombres de los reactivos representados por fórmulas químicas o abreviaturas en inglés son los siguientes:

15 [0112] Aq se refiere a solución acuosa; Ar se refiere a argón; BH_3 se refiere a borano; br se refiere a pico ancho; B_2Pin_2 se refiere a bis(pinacolato)diboro; $^\circ\text{C}$ se refiere a grados Celsius; CD_3OD se refiere a metanol deuterado; CDCl_3 se refiere a cloroformo deuterado; conc. se refiere a concentrado; $(\text{COCl})_2$ se refiere a cloruro de oxalilo; Cs_2CO_3 se refiere a carbonato de cesio; CuI se refiere a yoduro cuproso;
20 d se refiere a un pico doble; DCM se refiere a diclorometano; dioxano o 1,4-dioxano se refiere a dioxano; DIPEA o DIEA se refiere a *N,N*-diisopropiletilamina; DMF se refiere a dimetilformamida; DMSO se refiere a sulfóxido de dimetilo; EA o EtOAc se refiere a acetato de etilo; ESI se refiere a ionización por electronebulización; g se refiere a gramo; h se refiere a hora; H_2O se refiere a agua; HATU se refiere a hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; HOBt se refiere a 1-hidroxibenzotriazol; HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución; K_2CO_3 se refiere a carbonato de potasio; KOAc se refiere a acetato de potasio; LCMS se refiere a cromatografía de líquidos-espectrometría de masas; LiOH se refiere a hidróxido de litio; m se refiere a picos
25 múltiples; m/z se refiere a la relación de masa respecto a carga; MeCN, ACN o CH_3CN se refiere a acetonitrilo; *m*-CPBA se refiere a ácido *m*-cloroperoxibenzoico; MeOH se refiere a metanol; min se refiere a minuto; mg se refiere a miligramo; mL se refiere a mililitro; mmol se refiere a milimol; N_2 se refiere a nitrógeno; Na_2CO_3 se refiere a carbonato de sodio; NaCl se refiere a cloruro de sodio; NaHCO_3 se refiere
30 a bicarbonato de sodio; NaOH se refiere a hidróxido de sodio; Na_2SO_4 se refiere a sulfato de sodio; NMP se refiere a *N*-metil-2-pirrolidona; PBr_3 se refiere a tribromuro de fósforo; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ se refiere a [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio; PE se refiere a éter de petróleo; r. t. o RT se refiere a temperatura ambiente; s se refiere a pico individual; SOCl₂ se refiere a diclorosulfóxido; t se refiere a pico triple; TLC se refiere a cromatografía de capa fina; THF se refiere a tetrahidrofurano; Tolueno o tol. se refiere a tolueno.

5

[0113] Síntesis de la realización **A1**



[0114] **Paso 1**, síntesis del intermediario **3**

10 [0115] Se añadió el compuesto **1** (2.2 g, 10.57 mmol) a DMF (10 mL), se le añadió HATU (5.23 g, 13.75 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 min y se añadió el compuesto **2** (1.09 g, 11.62 mmol), a continuación se añadió DIEA (1.78 g, 13.79 mmol) gota a gota lentamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, el LC-MS mostró que la reacción había finalizado, se añadió

15 H₂O (20 mL) a la mezcla de reacción, precipitó un sólido, a continuación la mezcla se filtró, la masa retenida en el filtro era el compuesto diana y se secó para obtener el compuesto **3**, sólido blanco, 2.2 g, rendimiento: 73%. LCMS: m/z 285.0(M+H)⁺.

[0116] **Paso 2**, síntesis del intermediario **5**

20

[0117] El compuesto **3** (500 mg, 1.76 mmol) se disolvió en NMP (5 mL), se añadieron el compuesto **4** (333 mg, 2.64 mmol) y K₂CO₃ (730 mg, 5.28 mmol) a la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche, el LC-MS mostró que la reacción había finalizado, se añadió H₂O (20 mL) a la mezcla de reacción y

25 la mezcla de reacción se extrajo con EA (15 mL*3), la fase orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante columna en fase normal (PE/EA =0-100%) para obtener el compuesto **5**, sólido amarillo, 500 mg, rendimiento: 72.8%. LCMS: m/z 391.1(M+H)⁺.

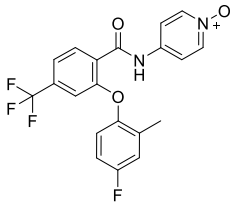
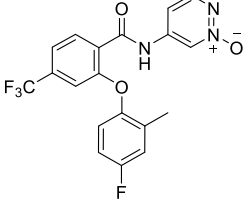
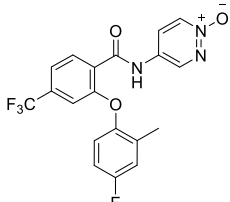
30 [0118] **Paso 3**, Síntesis de la realización **A1**

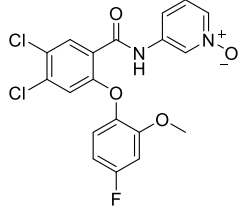
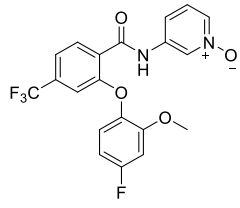
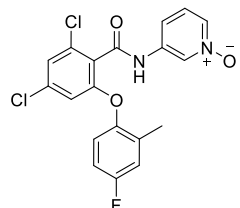
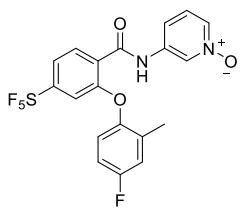
[0119] El compuesto **5** (200 mg, 0.51 mmol) se disolvió en DCM (2 mL), se añadió *m*-CPBA (133 mg, 0.77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el LC-MS mostró que la reacción había finalizado. El valor de

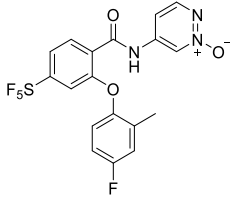
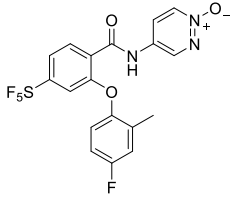
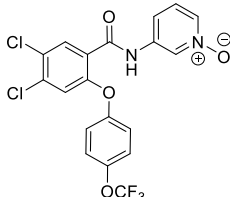
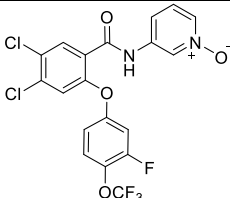
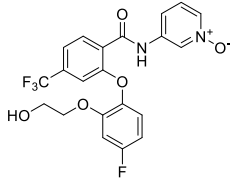
pH se ajustó a débilmente básico añadiendo NaHCO₃ saturado, la mezcla se extrajo con EA (20 mL*2), la fase orgánica se combinó, se lavó con NaCl saturado (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se preparó (5-95% de acetonitrilo en agua (que contenía un 0.05% de NH₄HCO₃)) para obtener el compuesto **A1**. LCMS: m/z 407.2 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 6.4, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

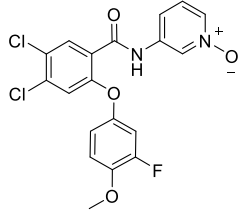
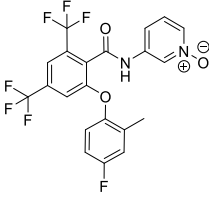
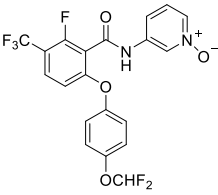
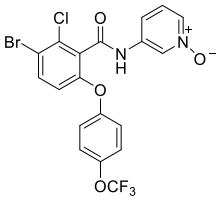
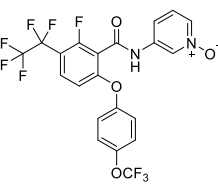
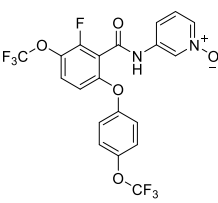
[0120] De forma similar a la síntesis de la realización **A1**, se sintetizaron las siguientes realizaciones **A2-A40**, tal como se muestra en la Tabla 1 a continuación:

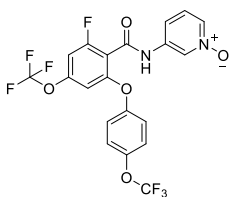
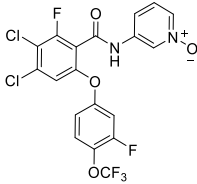
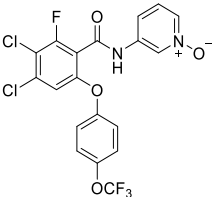
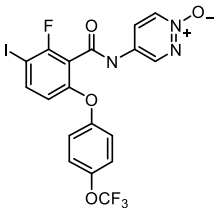
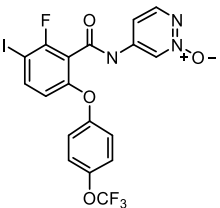
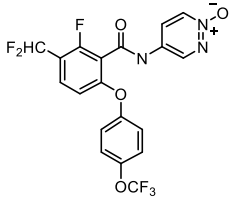
[0121] Tabla 1: Fórmula estructural y datos del análisis de las realizaciones A2-A40

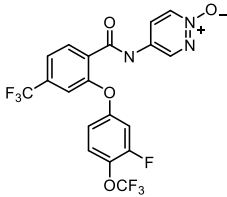
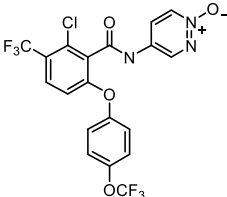
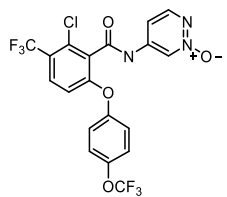
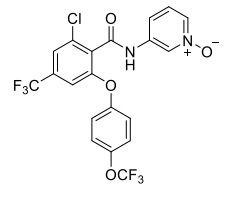
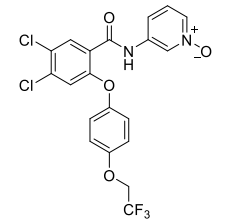
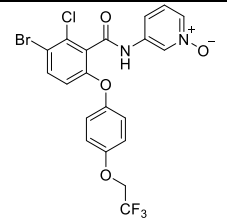
Realización	Fórmula estructural	Datos del análisis
A2		LCMS: m/z 407.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A3		LCMS: m/z 408.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.79 - 8.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.91 - 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A4		LCMS: m/z 408.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.66 - 8.65 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m,

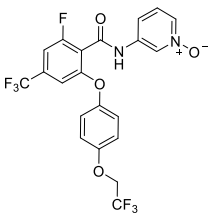
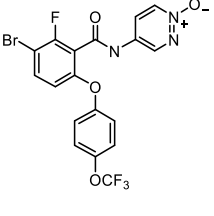
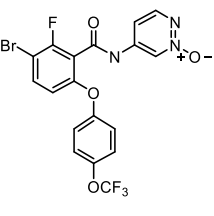
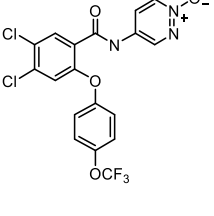
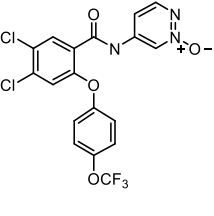
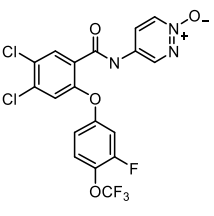
		1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A5		LCMS: m/z 423.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).
A6		LCMS: m/z 423.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dt, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).
A7		LCMS: m/z 407.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).
A8		LCMS: m/z 465.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (ddd, <i>J</i> = 6.3, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

A9		LCMS: m/z 466.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.76 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).
A10		LCMS: m/z 466.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).
A11		LCMS: m/z 459.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H).
A12		LCMS: m/z 477.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H).
A13		LCMS: m/z 453.10 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (ddd, <i>J</i> = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H).

A14		LCMS: m/z 422.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.51-7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).
A15		LCMS: m/z 475.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05-8.04 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).
A16		LCMS: m/z 459.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.04 (m, 6H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
A17		LCMS: m/z :504.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A18		LCMS: m/z 527.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A19		LCMS: m/z 492.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H).

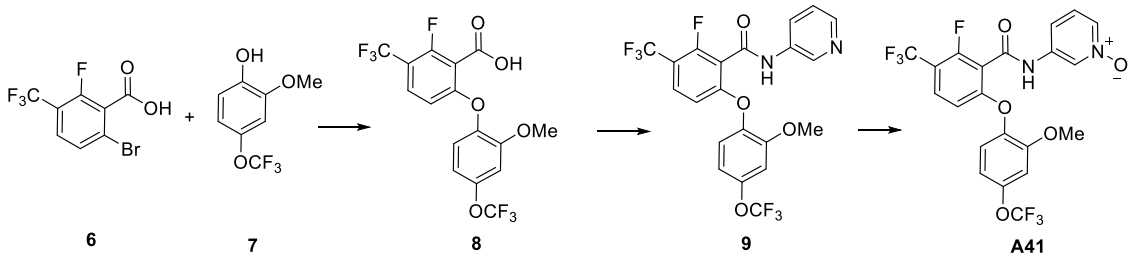
A20		LCMS: m/z 492.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42(m, 4H), 7.41 - 7.35(m, 1H), 7.29 - 7.24(m, 2H), 6.92 (s, 1H).
A21		LCMS: m/z 494.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dt, <i>J</i> = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.6 Hz, 1H).
A22		LCMS: m/z 477.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.7 Hz, 4H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H).
A23		LCMS: m/z 536.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A24		LCMS: m/z 535.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A25		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.13 - 7.12 (m, 0.3H), 7.11 - 7.10 (m, 0.5H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 0.2H).

A26		LCMS: m/z 478.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H).
A27		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, 8.8 Hz, 1H).
A28		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H).
A29		LC-MS: MS 493.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 4H), 7.29 - 7.25 (m, 2H).
A30		LCMS: m/z 473.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 5H), 4.75 (c, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
A31		LCMS: m/z :517.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H),

		7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.75 (c, $J = 8.9$ Hz, 2H).
A32		LCMS: m/z 491.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 4H), 8.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (c, $J = 8.8$ Hz, 2H).
A33		LCMS: m/z : 488.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 9.1, 0.8$ Hz, 1H).
A34		LCMS: m/z : 488.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H).
A35		LCMS: m/z 460.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.06 (m, 2H).
A36		LCMS: m/z 460.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 - 7.07 (m, 2H).
A37		LCMS: m/z 478.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 1H),

		7.31 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 9.1, 2.9, 1.5$ Hz, 1H).
A38		LCMS: m/z 478.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 9.1, 2.8, 1.5$ Hz, 1H).
A39		LCMS: m/z 529.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (dt, $J = 5.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.22 - 7.10 (m, 1H).
A40		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 6H), 7.16 (s, 1H).

[0122] Síntesis de la realización **A41**



5 [0123] **Paso 1**, síntesis del intermedio **8**

[0124] El compuesto **6** (450 mg, 1.6 mmol) se añadió a tolueno (10 mL), se añadieron Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol) y el compuesto **7** (391 mg, 1.9 mmol), la mezcla se agitó a 100°C sometida a protección con nitrógeno durante 1.5 h, el LC-MS mostró que la reacción de las materias primas había finalizado, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y la masa retenida en el filtro se lavó con EA (30 mL*3), la fase orgánica combinada se evaporó a sequedad y se purificó mediante columna en fase normal (PE/EA=0-100%) para obtener el compuesto **8**, sólido blanco, 300 mg, 45% de rendimiento, LCMS: m/z 415.2(M+H)⁺.

[0125] **Paso 2, síntesis del intermedio 9**

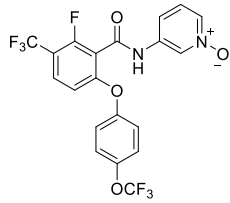
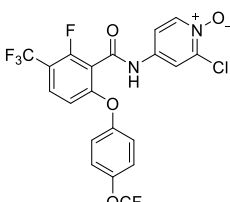
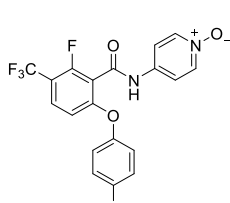
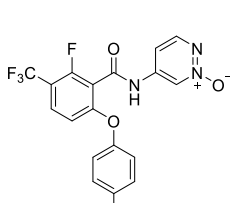
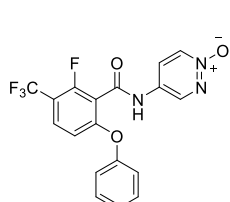
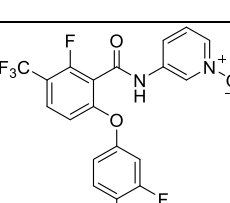
[0126] El compuesto **8** (200 mg, 0.48 mmol) se disolvió en DCM (8 mL), se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, se añadieron tres gotas de DMF, se añadió cloruro de oxalilo (245 mg, 1.93 mmol) gota a gota, después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se tomó una muestra y la reacción se desactivó añadiendo metanol, la TLC mostró que la reacción de la materia prima había finalizado, y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se añadió DCM (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, se le añadieron DIPEA (250 mg, 1.93 mmol) y el compuesto **2** (68 mg, 0.72 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se desactivó añadiendo metanol (10 mL), la mezcla se evaporó a continuación a sequedad y se purificó mediante columna en fase normal (PE/EA=0-100%) para obtener el compuesto **9**, sólido blanco, 70 mg, rendimiento: 30%. LCMS: m/z 491.0(M+H)⁺.

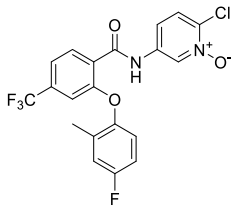
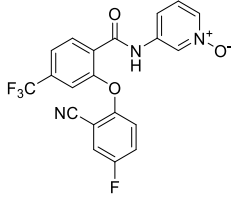
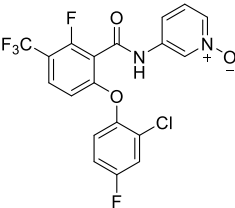
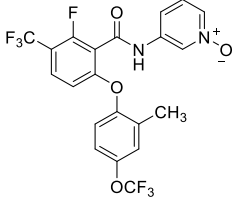
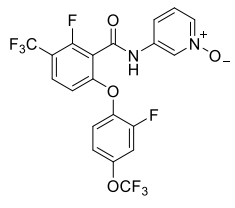
[0127] **Paso 3, síntesis de la realización A41**

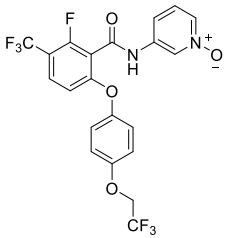
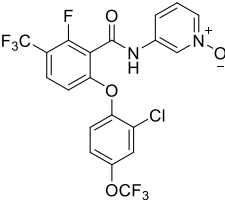
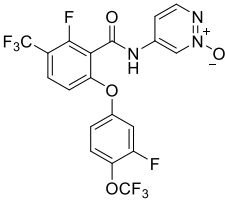
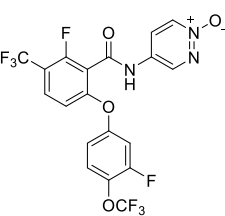
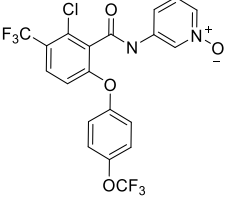
[0128] El compuesto **9** (70 mg, 0.14 mmol) se disolvió en DCM (10 mL), se añadió *m*-CPBA (50 mg, 0.29 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, la LCMS mostró que la reacción de las materias primas había finalizado, se le añadió NaHCO₃ saturado (20 mL), la mezcla se agitó a continuación durante 30 min, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL*2), la fase orgánica se lavó con NaCl saturado (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad (5-95% de acetonitrilo en agua (que contenía un 0.05% de NH₄HCO₃)) para obtener el compuesto **A41**. LCMS:m/z 507.2 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.69 - 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

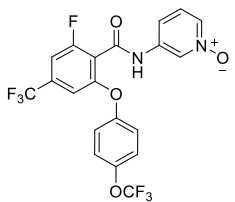
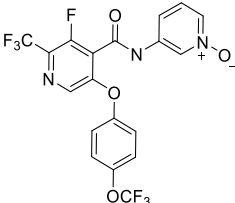
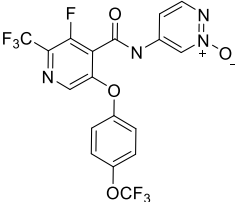
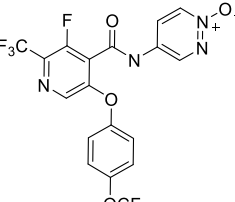
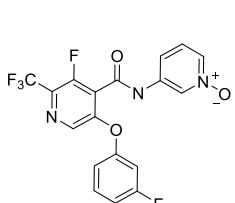
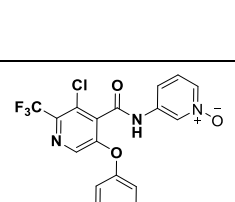
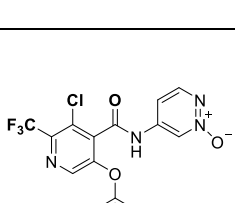
[0129] De forma similar a la síntesis de las realizaciones **A1** y **A41**, se sintetizaron las siguientes realizaciones **A42-A114**, tal como se muestra en la Tabla 2 a continuación:

[0130] Tabla 2: Fórmula estructural y datos del análisis de las realizaciones **A42-A114**

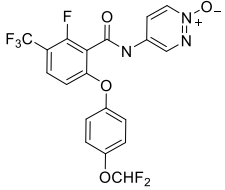
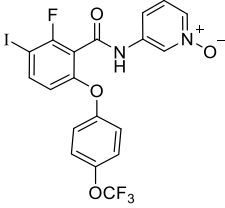
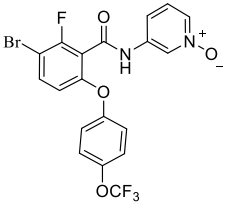
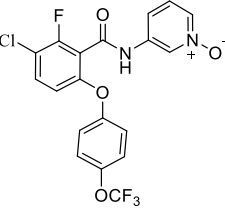
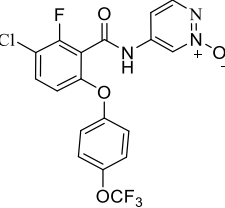
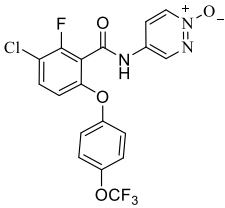
Realización	Fórmula estructural	Datos del análisis
A42		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A43		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A44		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A45		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A46		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A47		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.65 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (t,

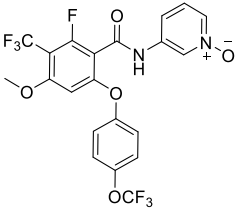
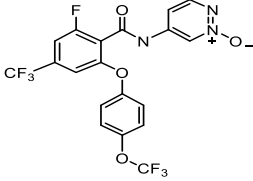
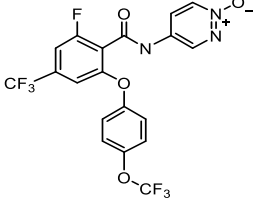
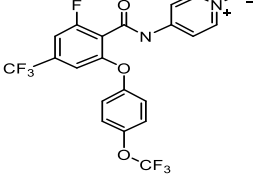
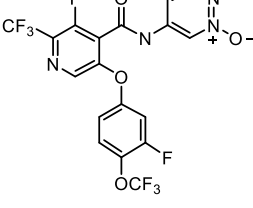
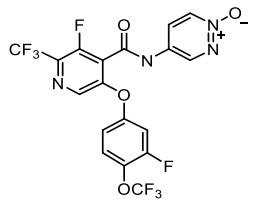
		$J = 8.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.16 (ddd, $J = 9.1, 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).
A48		LCMS: m/z 441.10 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).
A49		LCMS: m/z 418.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CH ₃ OH- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 - 8.02 (m, 1H), 7.74 - 7.50 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H).
A50		LCMS: m/z 445.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).
A51		LCMS: m/z 491.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.68 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).
A52		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.67 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 18.5, 9.4$ Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

A53		LCMS: m/z 491.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.78 (c, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
A54		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 4H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A55		LC-MS: m/z 496.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A56		LCMS: m/z 496.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A57		LC-MS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.22 (m, 6H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).

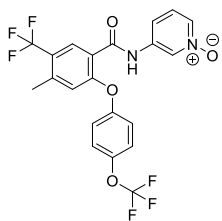
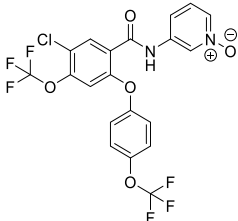
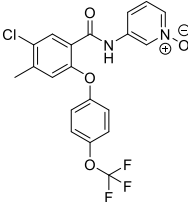
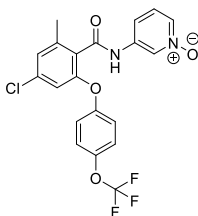
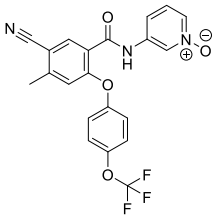
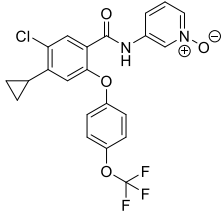
A58		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.10 (m, 3H).
A59		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 12.4, 5.7 Hz, 7H).
A60		LCMS: m/z 479.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.16 (m, 4H).
A61		LCMS: m/z 479.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.48-7.34 (m, 5H).
A62		LCMS: m/z 496.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H).
A63		LCMS: m/z 494.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dt, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 6H).
A64		LCMS: m/z 494.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H).

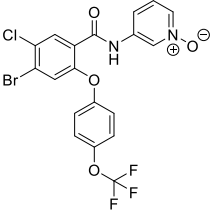
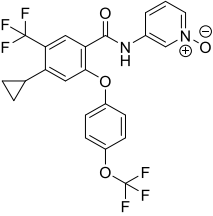
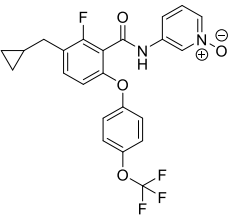
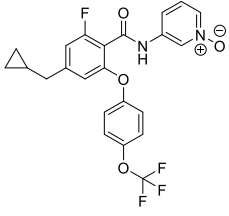
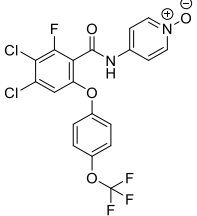
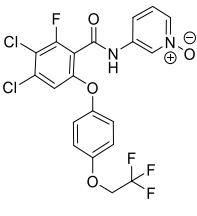
A65		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 3H).
A66		LCMS: m/z 450.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 4H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 0.99 - 0.70 (m, 3H).
A67		LCMS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 4H).
A68		LCMS: m/z 510.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.29 - 7.24 (m, 2H).
A69		LCMS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (dt, <i>J</i> = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 2H).
A70		LC-MS: m/z 425.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
A71		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i>

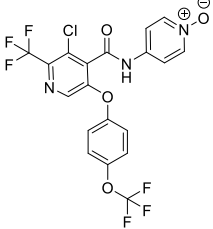
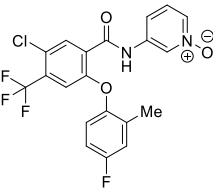
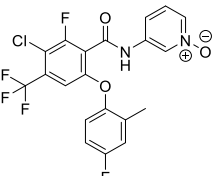
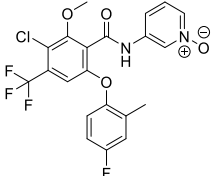
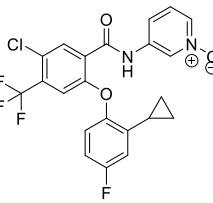
		= 8.7 Hz, 1H), 7.52 - 6.97 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H).
A72		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.00 (m, 6H), 6.81 (t, J = 13.7 Hz, 1H).
A73		LCMS: m/z : 535.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.41 (td, J = 15.7, 8.9 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
A74		LCMS: m/z : 488.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H).
A75		LCMS: m/z 443.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H).
A76		LCMS: m/z 444.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H).
A77		LCMS: m/z 444.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H).

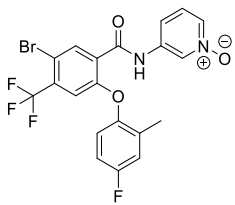
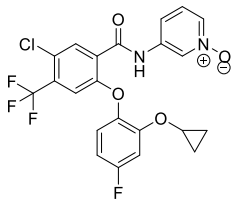
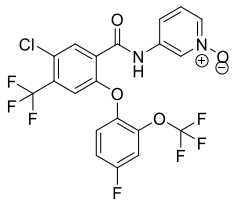
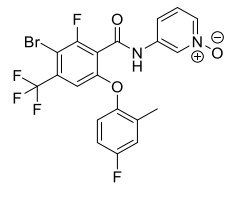
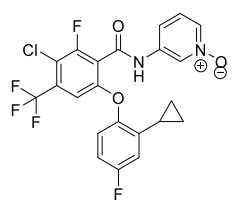
A78		LCMS: m/z: 507.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).
A79		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 3H).
A80		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 3H).
A81		LCMS: m/z 476.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.22 - 8.07 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H).
A82		LCMS: m/z 497.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.6 Hz, 1H).
A83		LCMS: m/z 497.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 3.0, 1.6 Hz, 1H).

A84		LCMS: m/z 528.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (m, 1H).
A85		LCMS: m/z 456.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (td, <i>J</i> = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).
A86		LCMS: m/z 475.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).
A87		LCMS: m/z 487.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
A88		LCMS: m/z 434.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.96 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.8 Hz, 1H).
A89		LCMS: m/z 522.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.12 (m, 4H), 3.94 (s, 3H).

A90		LCMS: m/z 473.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).
A91		LCMS: m/z 508.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 6.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H).
A92		LCMS: m/z 438.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.62 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
A93		LCMS: m/z 439.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.93-6.92 (s, 1H), 2.34 (s, 1H).
A94		LCMS: m/z 430.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).
A95		LCMS: m/z 465.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 2H).

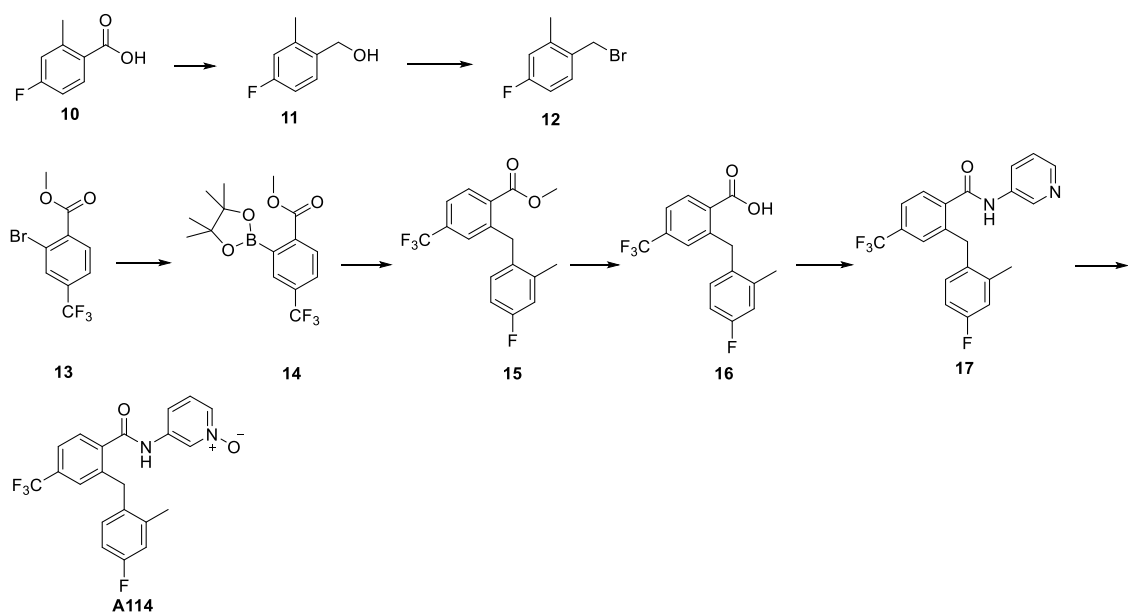
A96		LCMS: m/z 504.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.17 (m, 2H).
A97		LCMS: m/z 499.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).
A98		LCMS: m/z 463.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 2.60 (d, 2H), 1.10 - 0.94 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H).
A99		LCMS: m/z 463.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 2.54-2.50(m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.26 - 0.14 (m, 2H).
A100		LCMS: m/z 477.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H).
A101		LCMS: m/z 491.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 8.9, 5.9 Hz, 2H).

A102		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H).
A103		LCMS: m/z 440.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.65 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dt, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).
A104		LCMS: m/z 459.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A105		LCMS: m/z 471.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
A106		LCMS: m/z 466.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 2H), 0.73 - 0.63 (m, 2H).

A107		LCMS: m/z 487.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.65 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 6.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 2.17 (s, 3H).
A108		LCMS: m/z 483.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 14.6, 9.6, 4.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 0.75 (c, J = 5.8 Hz, 2H), 0.50 - 0.29 (m, 2H).
A109		LCMS: m/z 510.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H).
A110		LCMS: m/z 502.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H).
A111		LCMS: m/z 485.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.72 - 0.66 (m, 2H).

A112		LCMS: m/z 500.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H).
A113		LCMS: m/z 528.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 7.25 (s, 1H).

[0131] Síntesis de la realización **A114**



[0132] **Paso 1**, síntesis del intermedio **11**

5

10

[0133] El compuesto **10** (5 g, 32.4 mmol) se añadió a THF anhidro (20 mL), sometido a protección con nitrógeno, se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano 1M (65 mL) gota a gota en un baño de hielo-agua, y la reacción se llevó a cabo durante 3 h, la TLC mostró que la reacción había finalizado, la reacción se desactivó añadiendo metanol (5 mL), la mezcla de reacción se concentró, se añadió EA (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (50 mL), y a continuación se lavó con NaCl saturado (50 mL), a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **11**, 4.46 g, sólido blanco, 98% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m,

2H), 5.10 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0134] **Paso 2**, síntesis del intermedio **12**

5 [0135] El compuesto **11** (4.4g, 31.4 mmol) se añadió a diclorometano (40 mL), sometido a protección con nitrógeno, se añadió PBr_3 (3.6 mL) gota a gota en un baño de agua con hielo, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC mostró que la reacción había finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM (50 mL $\times$ 2), la fase orgánica se
10 combinó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, a continuación se purificó mediante columna en fase normal (PE / EA = 0-100%) para obtener el compuesto **12**, líquido incoloro, 5.6g, rendimiento: 88%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

15 [0136] **Paso 3**, síntesis del intermedio **14**

[0137] El compuesto **13** (2g, 7.09 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.98 g, 7.80 mmol), KOAc (2.09 g, 21.3 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{Cl})_2$ (0.26 g, 0.35 mmol) se añadieron a un matraz de tres bocas de 50 mL, después se ventiló con nitrógeno 3 veces, se añadió
20 1,4-dioxano (20 mL) como disolvente, la reacción se llevó a cabo en un baño de aceite a 85°C durante 4 h, la LC-MS mostró que la reacción había finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con EA (50 mL $\times$ 2), la fase orgánica se combinó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se purificó mediante columna en fase normal (PE / EA = 0-100%) para obtener el compuesto **14**, 1.8 g,
25 rendimiento: 77. %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.43 (s, 12H).

[0138] **Paso 4**, síntesis del intermedio **15**

30 [0139] El compuesto **14** (359 mg, 1.1 mmol), el compuesto **12** (200 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (273 mg, 1.98 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{Cl})_2$ (36 mg, 0.05 mmol) se añadieron a un matraz de tres bocas de 25 mL, después se ventiló con nitrógeno 3 veces, se añadió una mezcla de los disolventes 1,4-dioxano (10 mL) y agua (3 mL), la reacción se
35 llevó a cabo en un baño de aceite a 100°C durante 2 h, la LC-MS mostró que la reacción había finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con EA (20 mL $\times$ 2), la fase orgánica se combinó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se purificó mediante columna en fase normal (PE / EA = 0-100%) para obtener el compuesto **15**, aceite incoloro, 200 mg, rendimiento: 62%. LC-MS: m/z

327 (M+H)⁺.

[0140] **Paso 5**, síntesis del intermedio **16**

5 [0141] El compuesto **15** (160 mg, 0.49 mmol) se añadió a una mezcla de los disolventes tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (3 mL), y se añadió hidróxido de litio monohidratado (82 mg, 1.96 mmol) en un baño de hielo-agua, a continuación, se le añadió agua (2 mL). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC mostró que la mezcla de reacción había finalizado, a continuación, la
10 mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, el valor de PH se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico diluido, y a continuación la mezcla se extrajo con EA (10 mL×2), la fase orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **16**, sólido blanco, 98% de rendimiento. LCMS: m/z 311 (M-H)⁻.

15 [0142] **Paso 6**, síntesis del intermedio **17**

[0143] El compuesto **16** (150 mg, 0.48 mmol) se añadió a DCM (5 mL), se añadieron 0.2 mL de cloruro de oxalilo gota a gota en un baño de hielo-agua y se
20 utilizaron 2 gotas de DMF para catalizar, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC mostró que la reacción había finalizado, y la mezcla de reacción se concentró a sequedad directamente para obtener 160 mg de producto. El producto se añadió a diclorometano (20 mL), se añadió DIPEA (0.24 mL, 1.45 mmol) gota a gota en un baño de hielo-agua, a continuación se añadió el
25 compuesto **2** (160 mg, 0.48 mmol) gota a gota lentamente y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h, la LC-MS mostró que la reacción había finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con DCM (20 mL×2), la fase orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante columna en fase normal (PE/EA=0-100%) para obtener el
30 compuesto **17**, sólido blanco, 63 mg, rendimiento: 33%. LCMS: m/z 389(M+H)⁺.

[0144] **Paso 7**, síntesis de la realización **A114**

[0145] El compuesto **17** (63 mg, 0.16 mmol) se añadió a DCM (5 mL), se añadió
35 *m*-CPBA (56 mg, 0.32 mmol) a 0°C y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h, la LC-MS mostró que la reacción había finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, el valor de pH se ajustó a débilmente básico con NaHCO₃ saturado, a continuación la mezcla se extrajo con DCM (20 mL×2), la

fase orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto, y el producto bruto se preparó para obtener (5-95% de acetonitrilo en agua (que contenía un 0.05% de NH₄HCO₃)) el producto **A114**. LCMS: m/z 405.2 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.88 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

[0146] **Realización de efecto:**

10 [0147] **I. Actividad bloqueante del compuesto de la presente divulgación sobre el canal iónico de sodio 1.8 (NaV1.8)**

[0148] 1. Método de prueba: se utilizó la técnica de pinzamiento zonal para detectar la influencia de los compuestos sobre la corriente del subtipo 1.1-1.8 de canal de sodio dependiente del voltaje (NaV)

[0149] 2. Preparación y análisis de las formulaciones de dosificación

20 [0150] 2.1 Método de preparación de la solución de almacenamiento de las formulaciones de dosificación

[0151] **Control:** se pesó un volumen apropiado de DMSO como una solución de almacenamiento.

25 [0152] **Compuesto de prueba:** se pesó una masa apropiada del compuesto (cantidad real = concentración teórica * volumen x peso molecular/pureza), se calculó el volumen de DMSO requerido de acuerdo con la fórmula y a continuación se obtuvo la masa de DMSO requerida final. A continuación, el polvo se disolvió con el DMSO pesado. Se calculó la concentración en solución de almacenamiento real de acuerdo con el empleo de DMSO final, generalmente, la concentración en solución de almacenamiento real era ligeramente diferente de la concentración teórica.

35 [0153] 2.2 Método de preparación y concentración de la solución de trabajo para las formulaciones de dosificación

[0154] Antes de la prueba de la corriente de los canales NaV, se diluyeron las soluciones de almacenamiento del compuesto de prueba y de control en 10 mL de fluido extracelular como una solución de trabajo y se sonicaron durante 20 min.

[0155] 3. Sistema experimental

[0156] 3.1. Cultivo celular

5 [0157] 1) La información específica de la línea celular CHO que expresaba de forma estable el canal Nav1.8 era la siguiente: SCN10A: NM_006514

[0158] 2) Las células se cultivaron en medio F-12 de HAM que contenía un 10% de suero fetal bovino y 10 µg/mL de Blastidina, 200 µg/mL de Higromicina B y 100
10 µg/mL de Zeocina, la temperatura del cultivo era de 37 °C y la concentración de CO₂ era de un 5%.

[0159] 3) Pase celular: se retiró el medio viejo y las células se lavaron con PBS una vez, a continuación se les añadió 1 mL de solución al 0.25% de Tripsina en EDTA,
15 a continuación se incubó a 37 °C durante 1.5 min. Las células se desprendieron del fondo de la placa, se añadieron 5 mL de medio completo precalentado a 37°C. La suspensión celular se sopló suavemente con una pipeta para separar las células agregadas. La suspensión celular se transfirió a un tubo de centrifugación estéril y se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min para recoger las células. El cultivo se
20 amplificó o se mantuvo, las células se inocularon en una placa de cultivo celular de 6 cm, y la cantidad de células inoculadas en cada placa de cultivo celular era de 2.5×10^5 células (volumen final: 5 mL).

[0160] 4) Con el fin de mantener la actividad electrofisiológica de las células, la
25 densidad celular no debe superar el 80%.

[0161] 5) Detección por pinzamiento zonal, antes del experimento, las células se separaron con tripsina al 0.25% en EDTA, se inocularon en una placa de 24 pocillos con una densidad de 8×10^3 células por pocillo (volumen final: 500 µL), se les añadió
30 tetraciclina y la prueba experimental se realizó al día siguiente.

[0162] 3.2. Solución electrofisiológica

[0163] 1) Fluido extracelular: NaCl 140 mM, KCl 3.5mM, CaCl₂ 2mM, HEPES
35 10mM, NaH₂PO₄ 1.25mM, MgCl₂ 1mM, Glucosa 10mM, pH=7.4 (NaOH).

[0164] 2) Fluido intracelular: CsCl 50mM, NaCl 10mM, HEPES 10mM, EGTA 20mM, CsF 60mM, pH=7.2 (CsOH).

[0165] 4. Método de prueba

[0166] 4.1. El instrumento se mostró en la Tabla 3 a continuación

5 [0167] Tabla 3: Proveedor y modelo del instrumento

Nombre	Proveedor	Modelo
Amplificador	HEKA (Alemania)	EPC10
Micromanipulador	Sutter Instruments	MP285
Instrumento de dibujo de	Sutter Instruments	P97
Microscopio	Olympus (Japón)	IX71
Tubo de vidrio capilar	Sutter Instruments	BF150-86-10
Adquisición de datos y software	HEKA (Alemania)	Patchmaster &

[0168] 4.2 Detección por pinzamiento zonal

10 [0169] El esquema de estimulación por voltaje del registro de zona de la célula entera de la corriente del canal NaV consistía en los siguiente: primero el potencial de membrana de la célula se fijó en -130mV, y a continuación el voltaje se incrementó gradualmente hasta -40mV o -20mV en intervalos escalonados de 10mv durante 8 s. El voltaje de pinzamiento se mantuvo en -120mV, y se recogieron los
15 datos repetidamente cada 20 segundos. Se midió la amplitud de pico de su corriente de entrada para determinar su voltaje de semiinactivación.

[0170] El potencial de pinzamiento celular se fijó en -120 mV. Se midió la inhibición de semiinactivación y reposo de la corriente de sodio utilizando el modo de pulso
20 doble. El modo de pulso doble se completó mediante dos pulsos de prueba de despolarización de 0 mV (TP1 y TP2) con una duración de 50 ms. El voltaje condicional entre los dos pulsos de despolarización se fijó próximo al voltaje de semiinactivación (con una duración de 8 s). Antes de aplicar el segundo pulso de despolarización, el potencial de la membrana celular se fijó en -120 mv durante 20
25 ms para restaurar el canal que no estaba unido al compuesto y en un estado inactivo. La adquisición de datos se repitió en un intervalo de 20 s y se midió el pico de corriente en los dos pulsos de prueba.

[0171] Los datos experimentales se recogieron mediante un amplificador EPC-10
30 (HEKA) y se almacenaron en el software PatchMaster (HEKA) (versión de software: v2x73.2).

[0172] El tubo de vidrio capilar (BF150-86-10, Sutter Instruments) se colocó en un electrodo de registro con un instrumento de dibujo de microelectrodo (P97, Sutter Instruments). El manipulador de microelectrodo (MP285) se manipuló bajo un microscopio invertido (IX71) para poner el electrodo de registro en contacto con las células, generando una succión de presión negativa para formar un sello GΩ. Después de formar el sello GΩ, se realizó una compensación de capacitancia rápida, y a continuación se continuó aplicando una presión negativa para succionar y romper la membrana celular para formar un modo de registro de la célula entera. A continuación se realizó una compensación de capacitancia lenta, y se registraron la capacitancia de película y la resistencia en serie, sin aplicar compensación por fuga.

[0173] Cuando la corriente del canal NaV registrada por la célula entera era estable, se administró el fármaco, después de que cada concentración de fármaco se aplicara durante 5 minutos (o la corriente fuera estable), se probaría la siguiente concentración y se probarían múltiples concentraciones para cada compuesto de prueba. El cubreobjetos cubierto de células se colocó en el baño de registro de un microscopio invertido, el compuesto de prueba y el líquido externo sin el compuesto fluyeron a través de las cámaras de registro alternándose de concentración baja a concentración alta por perfusión gravitacional, para actuar así sobre las células, en el registro, el intercambio de líquido se llevó a cabo mediante una bomba de vacío. La corriente detectada en cada célula en el fluido externo sin compuesto sirvió como su propio grupo de control. Se detectaron múltiples células de forma independiente y repetida. Todos los experimentos electrofisiológicos se realizaron a temperatura ambiente.

[0174] 4.3 Análisis de datos

[0175] En primer lugar, se normalizaron la corriente después de la acción de cada concentración de fármaco y la corriente de control en blanco, y a continuación se calculó la tasa de bloqueo correspondiente a cada concentración de fármaco. Se calcularon la media y el error estándar para cada concentración, y todos los valores anteriores se calcularon mediante Microsoft Excel 2013. Además, se calculó la concentración inhibidora del 50% de cada compuesto mediante el software IGOR con la siguiente ecuación: $\text{tasa de retardo} = 1/[1+(CI_{50}/c)^h]$.

[0176] El efecto dependiente de la dosis se ajustó de forma no lineal con la ecuación anterior, en donde, c se refiere a la concentración de fármaco, CI_{50} era la concentración inhibidora del 50% y h se refiere al coeficiente de Hill. El ajuste de la

curva y el cálculo de Cl_{50} se llevaron a cabo con el software IGOR (versión de software: 6.0.1.0).

[0177] En esta realización, se midió la actividad bloqueante del 50% (Cl_{50}) de algunos compuestos de la presente divulgación frente a NaV 1.8, tal como se muestra en la Tabla 4, y la tasa de bloqueo de algunos compuestos para Nav1.8 en una concentración de 100 nM se mostró en la Tabla 5. En donde:

[0178] Tabla 4: Valor de Cl_{50} (nM) de la actividad bloqueante de los compuestos de la presente divulgación frente a NaV1.8

Número	Cl_{50} para NaV1.8 (nM)	Número	Cl_{50} para NaV1.8 (nM)	Número	Cl_{50} para NaV1.8 (nM)
A5	7.4	A11	6.2	A19	10.0
A22	0.32	A27	0.64	A28	2.9
A33	4.6	A35	3.0	A37	3.2
A38	7.3	A41	1.3	A42	3.6
A46	3.1	A47	3.0	A51	2.7
A56	3.7	A57	1.8	A61	10.2
A67	6.7	A68	0.27	A69	2.0
A73	3.2	A74	3.5	A80	8.4
A85	1.7	A86	0.08	A106	3.0

[0179] Tabla 5: Tasa de bloqueo de los compuestos de la presente divulgación frente a NaV1.8 en una concentración determinada

Número	Tasa de bloqueo (%) @100nM	Número	Tasa de bloqueo (%) @100nM	Número	Tasa de bloqueo (%) @100nM	Número	Tasa de bloqueo (%) @100nM
A8	81.85	A10	78.17	A16	85.08	A18	96.02
A20	87.14	A21	98.02	A23	97.04	A24	91.28
A25	87.92	A26	79.32	A29	87.63	A31	88.88
A32	82.91	A34	90.16	A36	87.40	A39	97.82
A40	99.91	A43	76.10	A44	77.61	A45	78.46
A50	79.66	A52	80.75	A53	85.77	A54	94.99

A55	83.29	A58	82.55	A59	87.57	A62	89.79
A63	93.13	A65	93.18	A68	99.15	A72	85.63
A75	88.87	A78	96.55	A83	84.98	A84	99.14
A90	89.50	A91	92.81	A92	85.44	A95	93.84
A96	88.78	A97	86.65	A98	95.70	A100	97.60
A101	98.47	A102	82.71	A103	92.47	A104	97.93
A105	98.42	A107	95.60	A108	96.92	A109	88.79
A110	98.75	A111	99.42				

[0180] Se puede observar que el compuesto de la presente divulgación tiene un efecto de bloqueo significativo frente a la actividad del canal NaV1.8.

5 [0181] **II. Resultados de las pruebas farmacocinéticas del compuesto de la presente divulgación**

[0182] En esta realización experimental, se evaluó la farmacocinética *in vivo* de rata mediante una única inyección intravenosa o administración oral a través de una sonda gástrica.

[0183] Métodos y condiciones experimentales: Todos los animales, ratas Sprague Dawley macho, se sometieron a ayuno durante la noche, y se les administró el compuesto de prueba en dosis de 1 mg/Kg (inyección intravenosa, disolvente: 5% de DMSO/10% de Solutol/85% de solución salina) y 10 mg/Kg (administrados a través de una sonda gástrica) respectivamente, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración, se extrajo sangre de la vena submandibular, se recogieron aproximadamente 0.20 mL de cada muestra, se utilizó heparina sódica para la anticoagulación, las muestras se colocaron sobre hielo tras su extracción, a continuación se centrifugaron antes de transcurrida 1 hora para separar el plasma para su análisis. Se detectó la concentración sanguínea de fármaco en plasma mediante espectrometría de masas en tándem en fase líquida (LC/MS/MS), y se calcularon los parámetros farmacocinéticos a partir de la concentración medida. Los resultados se mostraron en la Tabla 6 y Tabla 7 a continuación.

[0184] Tabla 6: Farmacocinética de la administración intravenosa (1 mg/kg)

Número	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
--------	----------------------	---------------------------------	------------------------	-------------------

A11	0.70	1462.27	699.19	11.44
A46	20.08	15625.27	1847.50	1.08
A56	13.09	9602.04	1969.82	1.74
A67	0.67	2400.69	441.48	7.61
A68	5.24	33349.32	228.44	0.50
A69	12.27	56697.73	311.95	0.30
A84	4.53	18823.37	354.87	0.91
A103	2.28	2758.59	1190.18	6.15

[0185] Tabla 7: Farmacocinética de la inyección intragástrica (10 mg/kg)

Número	T _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	F (%)
A11	2.51	1326.67	10614.74	72.59
A46	914.98	2056.67	2934150.31	46.75
A56	27.88	3000.00	117018.94	68.16
A67	1.61	3543.33	12373.07	51.54
A68	5.72	9703.33	139330.03	41.78
A69	12.15	17100.00	398902.00	70.36
A84	5.75	4916.67	67173.65	35.69
A103	2.47	1713.33	13988.83	50.71

[0186] Se puede observar que el compuesto de la presente divulgación tiene una buena absorción farmacocinética en ratas y tiene ventajas farmacocinéticas.

[0187] Todos los documentos mencionados en la presente divulgación se incorporan por referencia en esta solicitud como si cada documento se incorporase de forma individual por referencia. También se debe entender que después de leer el contenido de las enseñanzas anteriores de la presente divulgación, una persona experta en la técnica puede realizar varios cambios o modificaciones de la presente divulgación, que de forma equivalente entran asimismo dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a esta divulgación.