

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 213**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)
A61K 31/395	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/42	(2006.01)	C07D 211/22	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2012 E 12845774 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2773637**

54 Título: **Compuestos de bencenosulfonamida y su uso como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

31.10.2011 US 201161553616 P

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

13.10.2016

73 Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3650 Gilmore Way
Burnaby, BC V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es:

**SUN, SHAOYI;
ZENOVA, ALLA, YUREVNA;
CHAFEEV, MIKHAIL;
JIA, QI;
ZHANG, ZAIHUI y
OBALLA, RENATA, MARCELLA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 586 213 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencenosulfonamida y su uso como agentes terapéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de bencenosulfonamida y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, así como a dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, tales como dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas a la mediación de los canales de sodio.

Antecedentes de la invención

Los canales de sodio abiertos por tensión, proteínas transmembrana que inician los potenciales de acción en nervios, músculos y otras células excitables eléctricamente, son un componente necesario de las sensaciones, emociones, pensamientos y movimientos normales (Catterall, W.A., *Nature* (2001), Vol. 409, pp. 988-990). Estos canales consisten en una subunidad alfa altamente procesada que está asociada a subunidades beta auxiliares. La subunidad alfa formadora de poros es suficiente para la funcionalidad de los canales, pero la cinética y la dependencia de la tensión de la apertura del canal están modificadas en parte por las subunidades beta (Goldin *et al.*, *Neuron* (2000), Vol. 28, pp. 365-368). El registro electrofisiológico, la purificación bioquímica y la clonación molecular han identificado 10 subunidades alfa y cuatro subunidades beta diferentes de los canales de sodio, (Yu, F.H., *et al.*, *Sci. STKE* (2004), 253; y Yu, F.H., *et al.*, *Neurosci.* (2003), 20:7577-85).

Los rasgos distintivos de los canales de sodio incluyen activación e inactivación rápidas cuando se despolariza la tensión a través de la membrana plasmática de una célula excitable (apertura dependiente de tensión), y la conducción eficaz y selectiva de iones sodio a través de los poros conductores intrínseca a la estructura de la proteína (Sato, C., *et al.*, *Nature* (2001), 409:1047-1051). Con potenciales de membrana negativos o hiperpolarizados, los canales de sodio están cerrados. Después de la despolarización de la membrana, los canales de sodio se abren rápidamente y a continuación se inactivan. Los canales solo conducen corrientes en el estado abierto y, una vez se han inactivado, tienen que volver al estado de reposo, favorecido por la hiperpolarización de la membrana, antes de que se puedan volver a abrir. Los diferentes subtipos de canales de sodio varían en el intervalo de tensión en el que se activan e inactivan así como en su cinética de activación o inactivación.

La familia de proteínas de los canales de sodio se ha estudiado exhaustivamente y se ha mostrado que está implicada en diversas funciones corporales vitales. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa que dan como resultado los cambios principales en la funcionalidad y las actividades de los canales, que pueden conducir en última instancia a afecciones fisiopatológicas principales. Los miembros de esta familia de proteínas se denominan $Na_v1.x$, donde $x = 1$ a 9. $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ se expresan altamente en el cerebro (Raymond, C.K., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la función cerebral normal. Algunas pérdidas de mutaciones funcionales en $Na_v1.1$ en seres humanos dan como resultado epilepsia, aparentemente debido a que muchos de estos canales se expresan en neuronas inhibitorias (Yu, F. H., *et al.*, *Nat Neurosci* (2006), 9 (9), 1142-9). De ese modo, el bloqueo de $Na_v1.1$ en el SNC puede ser contraproducente debido a que puede producir hiperexcitabilidad. Sin embargo, $Na_v1.1$ también se expresa en el sistema nervioso periférico y su bloqueo puede proporcionar actividad analgésica.

$Na_v1.3$ se expresa principalmente en el sistema nervioso central fetal. Se expresa a valores muy bajos o nada en absoluto en el sistema nervioso periférico, pero la expresión se regula positivamente en las neuronas sensoriales del cuerno dorsal de ratas después de lesión del sistema nervioso (Hains, B.D., *et al.*, *J. Neurosci.* (2003), 23(26):8881-92). De ese modo, es una diana inducible para el tratamiento del dolor que sigue a una lesión nerviosa.

$Na_v1.4$ se expresa principalmente en músculo esquelético (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). Se ha mostrado que las mutaciones en este gen tienen profundos efectos en la función muscular incluyendo parálisis (Tamaoka A., *Intern. Med.* (2003), (9):769-70).

$Na_v1.5$, se expresa principalmente en miocitos cardíacos (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*), incluyendo aurículas, ventrículos, nódulo sinoauricular, nodo atrioventricular y fibras cardíacas de Purkinje. El rápido movimiento ascendente del potencial de acción cardíaco y la rápida conducción del impulso a través del tejido cardíaco se debe a la apertura de $Na_v1.5$. Las anomalías en la función de $Na_v1.5$ pueden dar como resultado la génesis de diversas arritmias cardíacas. Las mutaciones en $Na_v1.5$ humano dan como resultado múltiples síndromes arrítmicos, que incluyen, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (BS), defecto de conducción cardíaca heredado, síndrome de muerte nocturna súbita inesperada (SUNDS) y síndrome de muerte infantil súbita (SIDS) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3): 173-9). La terapia bloqueante de los canales de sodio se ha usado exhaustivamente en el tratamiento de arritmias cardíacas.

$Na_v1.6$ es un canal de sodio abierto por tensión distribuido ampliamente que se encuentra en los sistemas nerviosos central y periférico. Se expresa con una alta densidad en los nodos de Ranvier de neuronas mielinizadas (Caldwell,

J.H., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10): 5616-20).

Nav1.7 es un canal de sodio abierto por tensión sensible a tetrodotoxina codificado por el gen SCN9A. El Nav1.7 humano se clonó por primera vez a partir de células neuroendocrinas (Klugbauer, N., *et al.*, 1995 EMBO J., 14 (6): 1084-90.) y el Nav1.7 de rata se clonó a partir de una línea celular PC12 de feocromocitoma (Toledo-Aral, J. J., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532) y a partir de ganglios de raíz dorsal de rata (Sangameswaran, L., *et al.*, (1997), J. Biol. Chem., 272 (23): 14805-9). Nav1.7 se expresa principalmente en el sistema nervioso periférico, especialmente nociceptores y neuronas olfativas y neuronas simpáticas. Se ha mostrado que la inhibición, o el bloqueo, de Nav1.7 da como resultado actividad analgésica. La pérdida de función génica de expresión de Nav1.7 en un subconjunto de neuronas sensoriales que son principalmente nociceptoras da como resultado resistencia al dolor inflamatorio (Nassar, *et al.*, *op. cit.*). De forma análoga, la pérdida de mutaciones funcionales en seres humanos da como resultado indiferencia congénita al dolor (CIP), en la que los individuos son resistentes tanto al dolor inflamatorio como neuropático (Cox, J.J., *et al.*, Nature (2006);444:894-898; Goldberg, Y.P., *et al.*, Clin. Genet. (2007);71:311-319). Por el contrario, se ha establecido la adquisición de mutaciones funcionales en Nav1.7 en dos afecciones de dolor humanas hereditarias, eritromelalgia primaria y dolor rectal familiar, (Yang, Y., *et al.*, J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4). Además, el polimorfismo de nucleótido individual (R1150 W) que tiene efectos muy sutiles en la dependencia del tiempo y la tensión de la apertura de los canales tiene grandes efectos en la percepción del dolor (Estacion, M., *et al.*, 2009. Ann Neurol 66: 862-6; Reimann, F., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A (2010), 107: 5148-53). Aproximadamente un 10 % de los pacientes con diversas afecciones de dolor tienen un alelo que confiere mayor sensibilidad al dolor y de ese modo sería más probable que respondieran al bloqueo de Nav1.7. Debido a que Nav1.7 se expresa tanto en neuronas sensoriales como simpáticas, se debería esperar que el aumento en la percepción del dolor estuviera acompañado de anomalías cardiovasculares tales como hipertensión, pero no se ha informado ninguna correlación. De ese modo, tanto las mutaciones de CIP como el análisis de SNP sugieren que las respuestas humanas al dolor son más sensibles a los cambios en las corrientes de Nav1.7 que son perturbaciones de la función autónoma.

Nav1.8 se expresa principalmente en ganglios sensoriales del sistema nervioso periférico, tales como los ganglios de la raíz dorsal (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). No existe ninguna mutación humana identificada para Nav1.8 que produzca respuestas alteradas del dolor. Nav1.8 difiere de la mayoría de los Nav neuronales en que es insensible al bloqueo por tetrodotoxina. De ese modo, se puede aislar la corriente portada por este canal con tetrodotoxina. Estos estudios han mostrado que una parte sustancial de la corriente total de sodio es Nav1.8 en algunas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Blair, N.T., *et al.*, J Neurosci (2002), 22: 10277-90). Se ha conseguido la reducción génica de Nav1.8 en ratas usando ADN antisentido o ARN de interferencia pequeña y se consiguió la reversión prácticamente completa del dolor neuropático en modelos de ligadura del nervio espinal y lesión por constricción crónica (Dong, X.W., *et al.*, Neuroscience (2007),146: 812-21; Lai J., *et al.* Pain (2002), 95: 143-52). De ese modo, Nav1.8 se considera una diana prometedora para agentes analgésicos basándose en la distribución tisular limitada de esta isoforma de Nav y la actividad analgésica producida por la reducción génica de la expresión de los canales.

Nav1.9 también es un canal de sodio insensible a tetrodotoxina expresado principalmente en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Dib-Hajj, S.D., *et al.* (véase Dib-Hajj, S.D., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8). También se expresa en neuronas entéricas, especialmente en el plexo mientérico (Rugiero, F., *et al.*, J Neurosci (2003), 23: 2715-25). La distribución tisular limitada de esta isoforma de Nav sugiere que puede ser una diana útil para agentes analgésicos (Lai, J., *et al.*, *op. cit.*; Wood, J.N., *et al.*, *op. cit.*; Chung, J.M., *et al.*, *op. cit.*). La supresión génica de Nav1.9 da como resultado resistencia a algunas formas de dolor inflamatorio (Amaya, F., *et al.*, J Neurosci (2006), 26: 12852-60; Priest, B.T., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A (2005), 102: 9382-7).

Esta familia de proteínas estrechamente relacionada se ha reconocido durante largo tiempo como diana para la intervención farmacéutica. Los canales de sodio se fijan como diana por diversos agentes farmacológicos. Estos incluyen neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales (England, S., *et al.*, Future Med Chem (2010), 2: 775-90; Termin, A., *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2008), 43: 43-60). Todos los agentes farmacológicos actuales que actúan sobre los canales de sodio tienen sitios de receptor en las subunidades alfa. Se han identificado al menos seis sitios de receptor distintos para neurotoxinas y un sitio de receptor para anestésicos locales y fármacos relacionados (Cestèle, S., *et al.*, Biochimie (2000), Vol. 82, pp. 883-892).

Los bloqueadores de los canales de sodio de molécula pequeña o los anestésicos locales y los fármacos antiepilépticos y antiarrítmicos relacionados interactúan con sitios de receptor solapados localizados en la cavidad interna del poro del canal de sodio (Catterall, W.A., Neuron (2000), 26:13-25). Los restos de aminoácido de los segmentos S6 de al menos tres de los cuatro dominios contribuyen a este sitio receptor de fármaco complejo, desempeñando el segmento IVS6 el papel dominante. Estas regiones están altamente conservadas y como tales la mayoría de los bloqueadores de los canales de sodio conocidos hasta la fecha interactúan con una potencia similar con todos los subtipos de canales. No obstante, ha sido posible producir bloqueadores de los canales de sodio con selectividad terapéutica y una ventana terapéutica suficiente para el tratamiento de epilepsia (por ejemplo, lamotrigina, fenitoína y carbamazepina) y ciertas arritmias cardíacas (por ejemplo, lignocaína, tocainida y mexiletina). Sin embargo, la potencia y el índice terapéutico de estos bloqueadores no son óptimos y han limitado la utilidad de estos compuestos en diversas áreas terapéuticas en las que se adecuaría de forma ideal un bloqueante de los canales de sodio.

Se ha mostrado que los bloqueadores de los canales de sodio son útiles en el tratamiento de dolor, incluyendo dolor

agudo, crónico, inflamatorio y/o neuropático (véase, por ejemplo, Wood, J.N., *et al.*, J. Neurobiol. (2004), 61(1), 55-71). Las evidencias preclínicas muestran que los bloqueadores de los canales de sodio pueden suprimir el disparo neuronal en las neuronas sensoriales periféricas y centrales, y es a través de este mecanismo por lo que se considera que son útiles para aliviar el dolor. En algunos casos, se puede originar un disparo anómalo o ectópico en neuronas lesionadas o sensibilizadas de otro modo. Por ejemplo, se ha mostrado que los canales de sodio pueden acumularse en los nervios periféricos en sitios de lesión axonal y pueden funcionar como generadores de disparo ectópico (Devor *et al.*, J. Neurosci. (1993), 132: 1976). Se han mostrado cambios en la expresión y excitabilidad de los canales de sodio en modelos de animales de dolor inflamatorio en los que el tratamiento con materiales proinflamatorios (CFA, Carrageenan) estimuló comportamientos relacionados con el dolor y correlacionó con un aumento de la expresión de las subunidades de los canales de sodio (Gould *et al.*, Brain Res., (1999), 824(2): 296-99; Black *et al.*, Pain (2004), 108(3): 237-47). Por lo tanto, las alteraciones en el nivel de expresión o en la distribución de los canales de sodio pueden tener una influencia principal en la excitabilidad neuronal y los comportamientos relacionados con el dolor.

Las infusiones controladas de lidocaína, un bloqueador de los canales de sodio conocido, indican que el fármaco es eficaz frente a dolor neuropático, pero tiene un índice terapéutico reducido. De forma análoga, el anestésico local disponible por vía oral, mexiletina, tiene efectos secundarios que limitan la dosificación (Wallace, M.S., *et al.*, Reg. Anesth. Pain Med. (2000), 25: 459-67). Se ha realizado un enfoque principal en el descubrimiento de fármacos que fijan como diana los canales de sodio abiertos por tensión en estrategias para mejorar el índice terapéutico. Una de las estrategias principales es identificar bloqueadores de los canales de sodio selectivos diseñados para bloquear preferentemente $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$ y/o $Na_v1.3$. Estas son isoformas de los canales de sodio que se expresan principalmente en neuronas sensoriales y es poco probable que estén implicadas en la generación de efectos secundarios que limitan la dosis. Por ejemplo, existe la preocupación de que el bloqueo de $Na_v1.5$ pudiera ser arritmogénico, de modo que la selectividad de un bloqueador de los canales de sodio frente a $Na_v1.5$ se muestra altamente deseable. Además, se han identificado casi 700 mutaciones del gen *SCN1A* que codifica $Na_v1.1$ en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), lo que hace de este el gen mutado más habitual en la epilepsia humana. La mitad de estas mutaciones dan como resultado el truncamiento de proteínas (Meisler, M.H., *et al.*, The Journal of Physiology (2010), 588: 1841-8). De ese modo, también es deseable la selectividad de un bloqueador de los canales de sodio frente a $Na_v1.1$.

El documento de publicación de Patente de Estados Unidos 2010/0197655 describe derivados de sulfonamida que son moduladores selectivos de $Na_v1.7$, y se dice que muestran una afinidad por $Na_v1.7$ que es mayor que la afinidad por $Na_v1.5$.

Además de las estrategias de identificar bloqueadores de los canales de sodio selectivos, existe la estrategia continua de identificar agentes terapéuticos para el tratamiento de dolor neuropático. Se ha producido cierto grado de éxito en el tratamiento de los síntomas de dolor neuropático usando medicaciones aprobadas originalmente como anticonvulsivos, tales como gabapentina, y más recientemente pregabalina. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático ha tenido generalmente un éxito limitado debido a diversas razones: sedación, especialmente con fármacos desarrollados en primer lugar como anticonvulsivos o antidepresivos, adicción o taquiflaxia, especialmente con opiáceos, o falta de eficacia, especialmente con AINE y agentes antiinflamatorios. Por lo tanto, aún existe una considerable necesidad de explorar nuevas modalidades de tratamiento para dolor neuropático que incluye, pero no se limita a, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor crónico de la parte inferior de la espalda, dolor del miembro fantasma, y dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

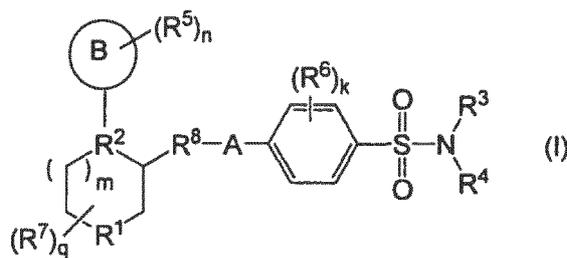
Existe un número limitado de bloqueadores de los canales de calcio eficaces para el tratamiento del dolor con efectos secundarios adversos mínimos que se encuentre en la actualidad en la clínica. También existe la necesidad médica no satisfecha de tratar dolor neuropático y otras patologías asociadas a los canales de sodio de forma eficaz y sin efectos secundarios adversos debido al bloqueo de canales de sodio que no están implicados en la nocicepción. La presente invención proporciona métodos para satisfacer estas necesidades críticas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de bencenosulfonamida y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, así como a dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio, tales como dolor.

Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio, que incluyen, pero no se limitan a, prurito y cáncer.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de bencenosulfonamida de fórmula (I):



en la que:

- 5 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 A es -O- o -S-;

10



es arilo o *N*-heteroarilo;

- 15 R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2);
 R² es C(R⁹);
 R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;
 o R³ es un enlace directo a R⁴;
 R⁴ es H, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 20 sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂;
 o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o
N-heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰
 (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;
 25 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2),
 -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;
 o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷ son independientemente
 hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;
 o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada
 30 opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran
 presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2),
 -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;
 R⁸ es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido que consiste
 únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de
 35 carbono;
 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t
 es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;
 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 40 sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y
 cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂
 (donde p es 1 o 2);

- 45 en forma de estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o en
 forma de sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

- Los compuestos de la invención, que son compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en forma de
 estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o en forma de
 50 sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, son moduladores de los canales de sodio abiertos por
 tensión, preferentemente moduladores de un canal de los canales de sodio abiertos por tensión. Preferentemente, los
 compuestos de la invención son inhibidores de Na_v1.7. Más preferentemente, los compuestos de la invención
 muestran selectividad en la inhibición de Na_v1.7 en comparación con Na_v1.5. Sin el deseo de quedar unidos a teoría
 alguna, se piensa que tal selectividad reduce ventajosamente cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda
 estar asociado a la inhibición de Na_v1.5.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

5

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o una composición de la presente invención para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

15

Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en un mamífero donde la activación o hiperactividad de uno o más de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, o Nav1.9 está implicada en la enfermedad, afección o trastorno, en el que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

25

Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos para tratar diversas enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio en un mamífero, por ejemplo, dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, eudinia, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con toxinas de los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, crisis convulsivas tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causada por ictus, glaucoma o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero con necesidad de los mismos, preferentemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos para tratar diversas enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio en un mamífero, preferentemente un ser humano, mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión en el mamífero, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero con necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

55

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento o mejora, pero no prevención, de dolor en un mamífero, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero con necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60

65

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento de prurito en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero

5 con necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos de tratamiento de cáncer en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero con necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Es posible llevar a cabo la terapia farmacéutica en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o una o más de otras terapias aceptadas o en forma de una combinación de los mismos para aumentar la potencia de una terapia farmacológica existente o futura o para disminuir los efectos adversos asociados a la terapia aceptada. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que combina los compuestos de la presente invención con terapias establecidas o futuras para las indicaciones enumeradas en la invención.

20 Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos de modulación selectiva de un primer canal de sodio abierto por tensión en un mamífero con respecto a un segundo canal de sodio abierto por tensión, en la que el método comprende administrar al mamífero una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para su uso en terapia médica.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, y enfermedades psiquiátricas.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de dolor mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión.

40 Un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo se puede usar para disminuir el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión en una célula.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para el tratamiento profiláctico o terapéutico de prurito.

50 Un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo se puede usar para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cáncer.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para tratar o mejorar, pero no prevenir, dolor.

60 Un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo se puede usar para modular selectivamente un primer canal de sodio abierto por tensión con respecto a un segundo canal de sodio abierto por tensión.

Descripción detallada de la invención**DEFINICIONES**

5 Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento pueden ir seguidos de una anotación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, como se define posteriormente, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define posteriormente, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Además de lo expuesto anteriormente, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

15 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono y átomos de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (donde p es de 1 a 2), -S(O)_pOR²² (donde p es de 1 a 2), -S(O)_tR²² (donde t es de 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (donde p es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical o que une dos partes de la molécula, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena de alquileno puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos en la que un carbono en la cadena de alquileno se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo o está unida a las dos partes de la molécula a través de un enlace sencillo en cada punto de unión. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (donde p es de 1 a 2), -S(O)_pOR²² (donde p es de 1 a 2), -S(O)_tR²² (donde t es de 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (donde p es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

30 "Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente. Algunos radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenafileno, acenfantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²², -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²², -R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (donde p es de 1 a 2), -R²¹-N=C(O)R²⁰, -R²¹-S(O)_pOR²² (donde p es de 1 a 2), -R²¹-S(O)_tR²² (donde t es de 0 a 2), y -R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (donde p es de 1 a 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R²¹ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno lineal o ramificada; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

45 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileno opcionalmente sustituida. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados con puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Algunos radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Algunos radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, y similares. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es de 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es de 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_g$ donde R_b es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la cadena de alqueno y/o el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para la cadena de alqueno opcionalmente sustituida y el cicloalquilo opcionalmente sustituido.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa de forma específica en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Algunos ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, dioxinilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolínilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, quinuclidínilo, tiazolidínilo, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ilideno, tetrahidrofurilo, trioxanilo, tritiano, triazinano, tetrahidropirranilo, tiomorfolínilo, tiamorfolínilo, 1-oxo-tiomorfolínilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es de 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es de 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es de 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es de 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heterociclilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono del N-heterociclilo. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un radical N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para un radical heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la cadena de alqueno del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno opcionalmente sustituida. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la parte heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical

heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolinonilo, benzoimidazolionilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinoilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranoilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinoilo, fenotiazinoilo, fenoxazinoilo, ftalazinoilo, pteridinilo, pteridinonilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridazinilo, pirrolilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinonilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalinoilo, quinoxalinoilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-onilo, tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-onilo, triazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde *p* es de 1 a 2), $-R^{21}-N=C(O)R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde *p* es de 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde *t* es de 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde *p* es de 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alquenoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del *N*-heteroarilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono del *N*-heteroarilo. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, un radical *N*-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para un radical heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_i$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se indica de forma específica en la memoria descriptiva, la parte de la cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

"Profármacos" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. De ese modo, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto con necesidad del mismo, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Por lo general, los profármacos se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto precursor de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retrasada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam)). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuanto tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar por modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de un modo tal que las modificaciones se escindan, en manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto precursor de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de derivados de alcohol o amida de grupos funcionales amina de los compuestos de la invención y similares.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento con un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Mamífero incluye tanto seres humanos como animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos

tales como animales salvajes y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede producirse o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución ("sin sustituir"). Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, los sustituyentes del grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", etc., para los fines de la presente invención, tales iteraciones se limitan a cinco, preferentemente tales iteraciones se limitan a dos.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador de aroma, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulgente que haya sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables. Estas sales se preparan por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Algunas sales derivan de bases inorgánicas que incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferentes son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Algunas sales que derivan de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. De ese modo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser un verdadero solvato, mientras que en otros casos el compuesto de la invención puede retener meramente agua adventicia o estar en una mezcla de agua más cierta cantidad de disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define posteriormente, de una enfermedad o afección mediada por canales de sodio en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará

dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la vía de administración, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero se puede determinar de forma rutinaria por el experto habitual en la materia teniendo en consideración su propio conocimiento y la presente divulgación.

5 "Tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(a) prevenir que se produzca la afección o enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;

10 (b) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(c) aliviar (o mejorar) la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o

(d) aliviar (o mejorar) los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar de forma intercambiable o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección pueda no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología no se haya encontrado aún) y por lo tanto aún no se haya reconocido como enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en el que los clínicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

20 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y de ese modo pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los

25 compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. De forma análoga, también se pretenden incluir todas las formas tautoméricas.

35 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye enantiómeros, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. Véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007), para una descripción detallada de la estructura y las propiedades de enantiómeros y estereoisómeros.

40 Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye los tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

45 El uso de paréntesis y corchetes en los grupos sustituyentes se usa en el presente documento para ahorrar espacio. Por lo tanto, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. El uso de corchetes en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre corchetes también está unido directamente al átomo que precede al paréntesis.

50 El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura que se usan en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el programa de software ChemBioDraw Ultra versión 12.0, en el que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de una estructura de núcleo central, por ejemplo, la estructura de bencenosulfonamida. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de

55 estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto para algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Los compuestos de fórmula (I) contienen el anillo



60 y el grupo R⁸ dispuestos en una disposición 1,2 en el anillo que contiene los grupos R¹ y R². Por lo tanto, el anillo

B

y el grupo R^8 se disponen en una relación *trans* entre sí o en una relación *cis* entre sí y el plano de anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 .

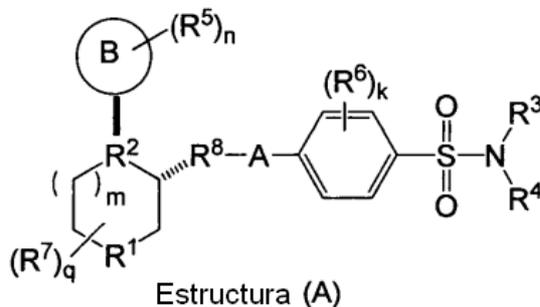
5

Siguiendo la práctica de la descripción de la bibliografía química convencional y como se usa en la presente memoria descriptiva, un enlace sólido completo, como se ilustra posteriormente en la Estructura (A) y un enlace discontinuo completo, como se ilustra posteriormente en la Estructura (A), significan que los sustituyentes, en este caso el anillo

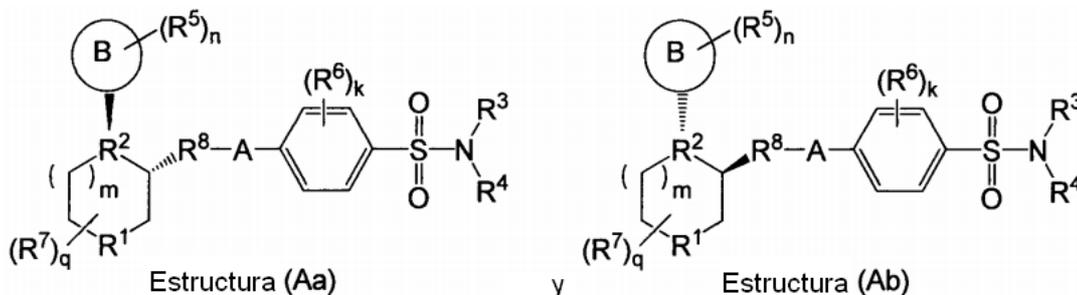
B

10

y el grupo R^8 , están en una configuración relativa *trans* con respecto al plano del anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 .



- 15 Se ha de entender que la Estructura (A) pretende incluir una mezcla racémica y no racémica de los dos enantiómeros siguientes:

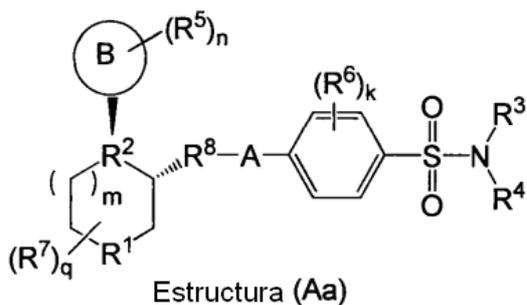


- 20 Siguiendo la práctica de la descripción de la bibliografía química convencional y como se usa en la presente memoria descriptiva, un enlace completo en forma de cuña, como se ilustra posteriormente en la Estructura (Aa), significa que el sustituyente unido al anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 mediante este enlace, en este caso el anillo

B

- 25 está por encima del plano del anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 si se ilustrara en la página en una representación bidimensional, y un enlace discontinuo en forma de cuña, como se ilustra posteriormente en la Estructura (Aa), significa que el sustituyente unido al anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 mediante este enlace, en este caso el grupo R^8 , está por debajo del plano de anillo que contiene los grupos R^1 y R^2 si se mostrara en la página en una representación bidimensional:

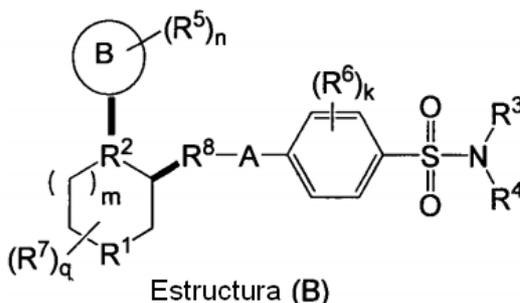
30



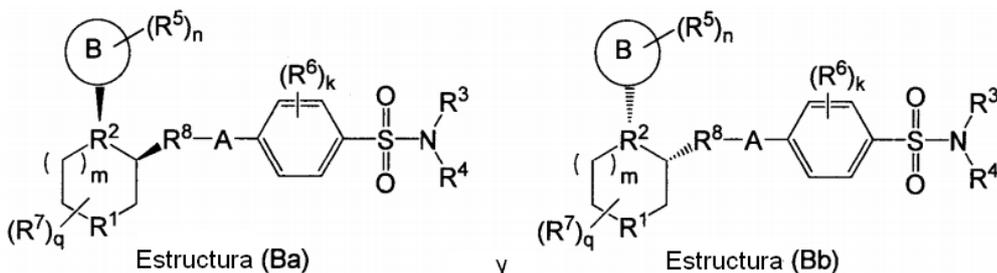
5 Siguiendo la práctica de la descripción de la bibliografía química convencional y como se usa en la presente memoria descriptiva, dos enlaces completos sólidos, como se ilustra posteriormente en la Estructura (B), o dos enlaces discontinuos sólidos significa que los sustituyentes, en este caso el anillo



10 y el grupo R⁸ grupo, están en una configuración relativa *cis* con respecto al plano del anillo que contiene los grupos R¹ y R².



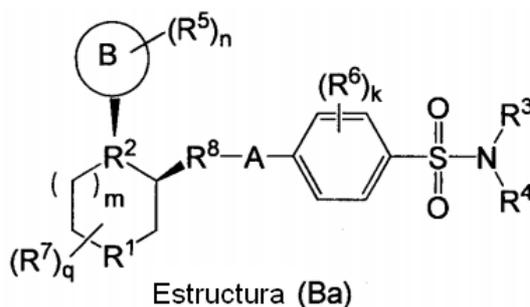
15 Se entiende que la Estructura (B) pretende incluir una mezcla racémica y no racémica de los dos enantiómeros siguientes:



20 Siguiendo la práctica de la descripción de la bibliografía química convencional y como se usa en la presente memoria descriptiva, un enlace completo en forma de cuña, como se ilustra posteriormente en la Estructura (Ba), significa que los sustituyentes unidos al anillo que contiene los grupos R¹ y R² mediante este enlace, en este caso el anillo



25 y el grupo R⁸, están ambos por encima del plano del anillo que contiene los grupos R¹ y R² si se ilustrara en la página en una representación bidimensional:



Los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y de ese modo pueden existir en forma de racematos, enantiómeros y/o diastereoisómeros. Para la presente invención, las palabras diastereómero y diastereoisómero y los términos relacionados son equivalentes e intercambiables. A menos que se indique otra cosa, la presente invención incluye todas las formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I). Los estereoisómeros puros, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, y las mezclas de diferentes compuestos de la invención están incluidos dentro de la presente invención. De ese modo, los compuestos de fórmula (I) pueden producirse en forma de racematos, mezclas racémicas o diastereoisoméricas y en forma de diastereoisómeros, o enantiómeros, individuales, a menos que se identifique un estereoisómero, enantiómero o diastereoisómeros específico, estando incluidas todas las formas isoméricas en la presente invención. Para la presente invención, un racemato o mezcla racémica implica solo una mezcla 50:50 de estereoisómeros. También se contemplan otras mezclas enantiomérica o diastereoisoméricamente enriquecidas de proporciones variables de estereoisómeros.

"Enantiómeros" se refiere a moléculas asimétricas se pueden existir en dos formas isoméricas diferentes que tienen diferentes configuraciones. Otros términos usados para designar o referirse a los enantiómeros incluyen "estereoisómeros" (debido a la diferente disposición o estereoquímica alrededor del centro quiral; aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o "isómeros ópticos" (debido a la actividad óptica de los enantiómeros puros, que es la capacidad de los diferentes enantiómeros puros para rotar la luz polarizada plana en diferentes direcciones).

Las designaciones, "R" y "S", para la configuración absoluta de un enantiómero de la invención pueden aparecer como prefijo o como sufijo del nombre del compuesto; pueden estar o no estar separadas del nombre del enantiómero por un guión; pueden estar o no estar unidas con guiones; y pueden estar o no estar rodeados por paréntesis.

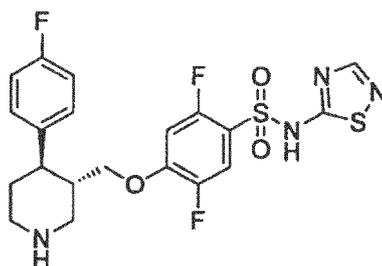
"Resolución" o "resolver" cuando se usa con respecto a un compuesto racémico o una mezcla racémica de un compuesto de la invención se refiere a la separación del compuesto racémico o una mezcla racémica en sus dos formas enantioméricas (es decir, las formas (+) y (-); (R) y (S)).

"Exceso enantiomérico" o "ee", como se usa en el presente documento, se refiere un producto en el que un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se expresa por lo general como el porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con respecto al otro enantiómero. Para los fines de la presente invención, el enantiómero (S) de un compuesto preparado mediante los métodos que se desvelan en el presente documento se considera que está "sustancialmente exento" del correspondiente enantiómero (R) cuando el enantiómero (S) está presente en un exceso enantiomérico de más de un 80 %, preferentemente más de un 90 %, más preferentemente más de un 95 % y lo más preferentemente más de un 99 %.

De ese modo, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 2, m es 1, n es 1, q es 0, A es -O-,



es fenilo, R¹ es -N(H)-, R² es C(H), R³ es hidrógeno, R⁴ es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, R⁵ es flúor, cada R⁶ es flúor y R⁸ es metileno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se nombra en el presente documento como
 2,5-difluoro-4-(((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida.

5

Realizaciones de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

10

De este aspecto, una realización es un compuesto de fórmula (I), como se expone en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que k es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; A es -O- o -S-;

15



es arilo; R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2); R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; R⁸ es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰; -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

20

25

30

35

40

45

50

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), como se expone en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que k es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; A es -O-;



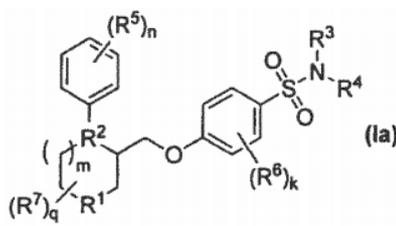
45

es arilo; R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2); R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es

50

independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; o dos R^7 cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; o dos R^7 cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; R^8 es un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono; cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heterociclilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$ (donde p es 1 o 2).

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) que tiene la siguiente fórmula (Ia):



en la que k es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R^1 es $-O-$, $-C(R^9)_2-$, $-N(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$ o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2); R^2 es $C(R^9)$; R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R^3 es un enlace directo a R^4 ; R^4 es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{10})_2$ o $-C(=NCN)N(R^{10})_2$; o R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N -heterociclilo opcionalmente sustituido o N -heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R^5 y cada R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; o dos R^7 cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; o dos R^7 cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$ (donde p es 1 o 2).

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R^1 es $-O-$, $-C(R^9)_2-$, $-N(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$ o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2); R^2 es $C(R^9)$; R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R^3 es un enlace directo a R^4 ; R^4 es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{10})_2$ o $-C(=NCN)N(R^{10})_2$; o R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N -heterociclilo opcionalmente sustituido o N -heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R^5 y cada R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$; cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$ (donde p es 1 o 2).

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R^1 es $-N(R^{10})-$ o $-N(R^{11})-$; R^2 es $C(R^9)$; R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo

opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹¹ es -C(O)R¹⁰; -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heteroarilo, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o un enlace directo a R⁴; R⁴ es un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o un enlace directo a R⁴; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; o R⁴ es 1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-ilideno opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) seleccionado entre:

- 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,2,2-trifluoroacetato
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(5-clorotiazol-2-il)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metilthiazol-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*cis*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
N-(5-clorotiazol-2-il)-4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
trans-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-isopropilbenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1-cianociclopropil)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-isobutilbenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
trans-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)picolinamida;
 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(*p*-tolil)piperidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)acetamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)nicotinamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)benzamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(isopropilcarbamoil)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

de

4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida;
 4-(((*trans*-5*S*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida; y
 4-(((*trans*-5*R*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida.

5 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹¹)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹¹ es -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

20 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹¹)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo seleccionado entre *N*-heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heteroarilo, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹¹ es -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

35 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹¹)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido o un enlace directo a R⁴; R⁴ es un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y R¹¹ es -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

45 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹¹)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o un enlace directo a R⁴; R⁴ es un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo; y R¹¹ es -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

55 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹¹)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o un enlace directo a R⁴; R⁴ es tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; o R⁴ es 1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-ilideno opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo; y R¹¹ es -C(O)OR¹⁰.

60 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) que es *trans*-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

65 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que: k es 0, 1 o 2; m es 0; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente

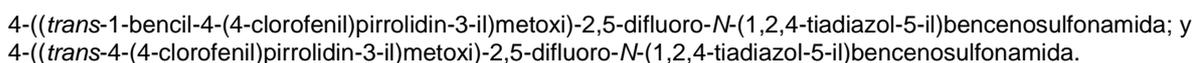
sustituido; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heteroarilo, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) seleccionado entre:



Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -C(R⁹)₂-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que: k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -C(R⁹)₂-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre *N*-heteroarilo, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -C(R⁹)₂; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -C(R⁹)₂; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y cada R⁹ es hidrógeno o -OR¹⁰; y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -C(R⁹)₂; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es N-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y cada R⁹ es hidrógeno o -OR¹⁰; y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) seleccionado entre:

2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida; y
2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metoxi)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -O-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es N-heterociclilo y el heteroarilo es N-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -O-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre N-heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre N-heteroarilo, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -O-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es N-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; R¹ es -O-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es N-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y R⁹ es independientemente hidrógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia) que es 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que k es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; A es -O-;

5



es arilo; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; R⁸ es un enlace directo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

10

15

20

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; A es -O-;



es fenilo; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(=NCN)N(R¹⁰)₂, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el heterociclilo es *N*-heterociclilo y el heteroarilo es *N*-heteroarilo; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; R⁸ es un enlace directo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

25

30

35

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; A es -O-;



es fenilo; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; R⁸ es un enlace directo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

40

45

50

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que k es 0, 1 o 2; m es 1; n es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; A es -O-;



es fenilo; R¹ es -N(R¹⁰)-; R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno; R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo; cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; R⁸ es un enlace directo; cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) que es 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)oxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que k es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; A es -O- o -S-;

B

es heteroarilo; R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -C(OR¹⁰)-, -C(R⁹)[N(R¹⁰)₂]-, -C(R⁹)[N(R¹⁰)₂]-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2); R² es C(R⁹); R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂; o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido; cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; R⁸ es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂; cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que

B

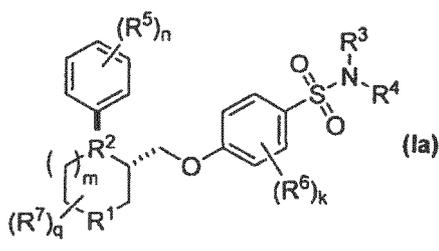
y R⁸ están en la configuración relativa *trans*, que es la configuración preferente para los compuestos de fórmula (I) como se desvelan en el presente documento.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que

B

y R⁸ están en la configuración relativa *cis*.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se describe en las realizaciones anteriores que tiene la siguiente configuración relativa *trans*:



en la que k, m, n, c, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que



es fenilo y al menos un R⁵ es halo, preferentemente flúor o cloro, en la posición *para*.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), en la que:

- k es 0, 1, 2, 3 o 4;
- m es 0, 1 o 2;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- A es -O- o -S-;



es arilo o *N*-heteroarilo;

R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t, (donde t es 0, 1 o 2);

R² es C(R⁹);

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂;

o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂.

R⁸ es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰; -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2);

en forma de estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

5 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que al menos un R⁵ es halo, preferentemente flúor o cloro, en la posición *para*.

10 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que R² es C(R⁹) donde R⁹ es hidrógeno.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que R¹ es -N(R¹⁰)- o -N(R¹¹)-.

15 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que R⁸ es metileno.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que R⁸ es un enlace directo.

20 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que A es -O-.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que A es -S-.

25 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención y las realizaciones anteriores, en la que R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, o piridazinilo opcionalmente sustituido.

30 Otra realización de la invención es un compuesto o composición como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, y enfermedades psiquiátricas, y combinaciones de las mismas, y en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Una realización de esta realización es en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor por nacimiento, dolor por parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea con migraña, cefalea sinusal, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos, y combinaciones de las mismas.

40 Otra realización de esta realización es en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, eudinia, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con toxinas de los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, crisis convulsivas tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causada por ictus o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

45 Otra realización de la invención es un compuesto o composición como se ha definido anteriormente para su uso en métodos de tratamiento o mejora, pero no prevención, del dolor en un mamífero, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica

que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Una realización de esta realización es un método en el que el dolor se selecciona entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor por nacimiento, dolor por parto, dolor dental, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea con migraña, cefalea sinusal, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, eudinia, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar o fibromialgia, y combinaciones de los mismos.

15 Otra realización de esta realización es un método en el que el dolor está asociado a una enfermedad o afección seleccionada entre VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con toxinas de los canales de sodio, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, cáncer, epilepsia, crisis convulsivas tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, afecciones isquémicas causadas por ictus o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

25 Otra realización de la invención es un compuesto o composición para su uso en un método de tratamiento de dolor en un mamífero, preferentemente un ser humano, mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión en el mamífero, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización de la invención es un compuesto o composición para su uso en un método de tratamiento de prurito en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos y las composiciones de la invención también se pueden usar en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero, preferentemente un ser humano, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden usar en un método de disminución del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión en una célula en un mamífero, en la que el método comprende poner en contacto la célula con una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

60 Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden usar en un método de inhibición selectiva de un primer canal de sodio abierto por tensión con respecto a un segundo canal de sodio abierto por tensión en un mamífero, en la que el método comprende administrar al mamífero una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, o una realización de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

65 Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden usar en un método de inhibición selectiva de $Na_v1.7$ en un mamífero o en una célula de mamífero en comparación con $Na_v1.5$, en la que el método comprende administrar al mamífero con necesidad del mismo una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito

anteriormente en el Sumario de la Invención, o una realización de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como patrones o controles en ensayos *in vitro* o *in vivo* en la determinación de la eficacia de los compuestos de ensayo en la modulación de canales de sodio dependientes de tensión.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) están marcados isotópicamente al estar uno o más átomos en los mismos reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Tales compuestos marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) de fórmula (I) se consideran dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como, pero no limitados a, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos marcados isotópicamente podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante caracterización, por ejemplo, del sitio o modo de acción en los canales de sodio, o la afinidad de unión a sitios de acción farmacológicamente importantes en los canales de sodio, particularmente $\text{Na}_v1.7$. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios disponibles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por lo tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen posteriormente usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Se describen realizaciones específicas de los compuestos de la invención con mayor detalle posteriormente en la Preparación de los Compuestos de la Invención.

Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención modulan, preferentemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión en un mamífero, especialmente en un ser humano. Cualquier modulación tal, ya sea inhibición o impedimento parcial o completo del flujo de iones, se denomina en ocasiones en el presente documento "bloqueo" y los compuestos correspondientes "bloqueadores" o "inhibidores". En general, los compuestos de la invención modulan negativamente la actividad de un canal de sodio por inhibición de la actividad dependiente de tensión del canal de sodio, y/o reducen o impiden el flujo de iones sodio a través de una membrana celular al impedir la actividad del canal de sodio tal como el flujo de iones.

Los compuestos de la invención inhiben el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión. Preferentemente, los compuestos son modificadores dependientes de estado o frecuencia de los canales de sodio, teniendo una baja afinidad por el estado de reposo/cerrado y una alta afinidad por el estado inactivado. Es probable que estos compuestos interactúen con sitios superpuestos ubicados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal de forma similar a como se describe para otros bloqueadores de canales de sodio dependientes de estado (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). También es probable que estos compuestos interactúen con sitios exteriores de la cavidad interna y tengan efectos alostéricos en la conducción de iones sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable en última instancia del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son útiles para tratar enfermedades y afecciones en mamíferos, preferentemente seres humanos, y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y afecciones humanas que son el resultado de una actividad biológica anómala de los canales de sodio dependientes de tensión o que se pueden mejorar por modulación de la actividad biológica de los canales de sodio dependientes de tensión. En particular, los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de

estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, son útiles para tratar enfermedades y afecciones en mamíferos, preferentemente seres humanos, que son el resultado de una actividad biológica anómala de Nav1.7 dependiente de tensión o que se pueden mejorar mediante la modulación, preferentemente la inhibición, de la actividad biológica de Nav1.7. Preferentemente, los compuestos de la invención inhiben selectivamente Nav1.7 con respecto a Nav1.5.

Como se define en el presente documento, una enfermedad o afección mediada por canales de sodio se refiere a una enfermedad o afección en un mamífero, preferentemente un ser humano, que mejora con la modulación de los canales de sodio e incluye, pero no se limita a, dolor, afecciones nerviosas centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección frente a ictus, traumatismo neuronal y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que se pueden usar en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por canales de sodio en mamíferos, preferentemente seres humanos y preferentemente enfermedades y afecciones relacionadas con dolor, afecciones nerviosas centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección frente a ictus, traumatismo neuronal y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar, por administración a un mamífero, preferentemente un ser humano, con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad eficaz de un agente modulador, especialmente inhibidor, bloqueador de los canales de sodio.

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar un mamífero para, o impedir que un mamífero desarrolle, una enfermedad mediada por canales de sodio, especialmente dolor, que comprende administrar al mamífero, especialmente un ser humano, con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el que el compuesto modula la actividad de uno o más canales de sodio dependientes de tensión.

El valor general de los compuestos de la invención en la mediación, especialmente la inhibición, del flujo de iones de los canales de sodio se puede determinar usando los ensayos que se describen posteriormente en la sección de Ensayos Biológicos. Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de afecciones y enfermedades en seres humanos se puede establecer en modelos animales convencionales en la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de dolor. Se han desarrollado modelos animales de afecciones de dolor neuropático humano que dan como resultado déficits sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia, y dolor espontáneo) durante un período prolongado de tiempo que se puede evaluar mediante ensayos sensoriales. Al establecer el grado presente de alodinia e hiperalgesia mecánica, química e inducida por temperatura, se pueden modelar varias afecciones fisiopatológicas observadas en seres humanos lo que permite la evaluación de farmacoterapias.

En modelos de rata de lesión de nervios periféricos, la actividad ectópica en los nervios lesionados se corresponde con signos de comportamiento de dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del bloqueador de canales de sodio y el anestésico local lidocaína puede suprimir la actividad ectópica y revertir la alodinia táctil a concentraciones que no afecten el comportamiento general y la función motora (Mao, J. y Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17). El escalado alométrico de las dosis eficaces en estos modelos de rata, se traduce en dosis similares a las que muestran ser eficaces en seres humanos (Tanelian, D.L. y Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951). Además, Lidoderm®, lidocaína aplicada en forma de un parche dérmico, es un tratamiento aprobado actualmente por la FDA para neuralgia postherpética (Devers, A. y Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8).

Una afección o enfermedad mediada por canales de sodio también incluye dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, neuropatía secundaria a infiltración metastásica, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedad autoinmune, asma, adicióna fármacos (por ejemplo, opiáceos, benzodiazepina, anfetamina, cocaína, alcohol, inhalación de butano), Alzheimer, demencia, deterioro de la memoria relacionado con la edad, síndrome de Korsakoff, reestenosis, disfunción urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia de células falciformes, rechazo a trasplante, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, claudicación intermitente, angina de pecho, convulsiones, trastornos respiratorios, isquemia cerebral o de miocardio, síndrome de QT largo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, enfermedades oftálmicas, espasticidad, paraplejía espástica, miopatías, miastenia gravis, paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercaliémica, parálisis periódica hipocaliémica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, manía, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), fobias, autismo, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno desintegrativo, trastorno por déficit de atención, agresividad, trastornos de control de impulsos, trombosis, preeclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, ataxia de Freidrich, ataxia

5 espinocerebelosa, mielopatía, radiculopatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivopontocerebelosa, ataxia espinocerebelosa, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parálisis y espasticidad supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática, edema cerebral, lesión hidrocefálica, lesión de la médula espinal, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, catarata, hemorragia
 10 retinal, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneración macular, oclusión de la arteria retinal, corea, corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia postherpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome del intestino irritable, síndrome de Tourette, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugado, síndrome de Liddle, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y el dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis diseminada, neuropatía diabética, neuropatía periférica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, condrocalcinosis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, distrofia miotónica, distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, discapacidad mental, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con toxinas de los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia
 15 primaria, dolor rectal, cáncer, epilepsia, crisis convulsivas tónicas parciales y generales, crisis febriles, crisis de ausencia (*petit mal*), crisis mioclónicas, crisis atónicas, crisis clónicas, síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de West (espasmos infantiles), crisis multirresistentes, profilaxis de crisis (antiepileptogénica), síndrome de fiebre mediterránea familiar, gota, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causada por ictus o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular y como anestésico general o local.

20 Como se usa en el presente documento, el término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor y se reconoce que incluye, pero no se limita a, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor neurálgico, dolor orofacial, dolor por quemadura, síndrome de boca ardiente, dolor somático, dolor visceral, dolor miofacial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor por nacimiento, dolor por parto, distrofia simpática refleja, avulsión del plexo braquial, vejiga neurogénica, dolor agudo (por ejemplo, dolor musculoesquelético y postoperatorio), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea con migraña, migraña hemipléjica familiar, afecciones asociadas a dolor cefálico, cefalea sinusal, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, lesión de nervios periféricos, dolor después de ictus, lesiones talámicas, radiculopatía, dolor por VIH, dolor postherpético, dolor
 25 de pecho no cardíaco, síndrome del intestino irritable y síndrome asociado a trastornos intestinales y dispepsia, y combinaciones de los mismos.

30 Los bloqueadores de los canales de sodio tienen usos clínicos además del dolor. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como cáncer o prurito (picor).
 35

El prurito, normalmente conocido como picor, es una afección dermatológica común. Aunque las causas exactas del prurito son complejas y no se entienden completamente, existe una gran evidencia de que el picor implica a las neuronas sensoriales, especialmente las fibras C, similares a las que median el dolor (Schmelz, M., *et al.*, J. Neurosci. (1997), 17: 8003-8). En particular, se cree que el flujo de entrada de sodio a través de los canales de sodio abiertos por tensión es esencial para la propagación de la sensación de picor en la piel. La transmisión de impulsos de picor da como resultado la sensación desagradable que provoca el deseo o el reflejo de rascarse.
 40

Se conocen múltiples causas y rutas eléctricas que provocan picor. En los seres humanos, el prurito se puede provocar por histamina o agonistas de PAR-2 tales como mucunaína que activan distintas poblaciones de fibras C (Namer, B., *et al.*, J. Neurophysiol. (2008), 100: 2062-9). Se conoce diversos péptidos neurotróficos para mediar el picor en modelos animales (Wang, H., y Yosipovitch, G., International Journal of Dermatology (2010), 49: 1-11). El picor también se puede ser provocado por opiáceos, evidencia de distinta farmacología que la de las respuestas del dolor.
 45

50 Existe una interacción compleja entre el picor y las respuestas al dolor que surge en parte por el solapamiento de la entrada sensorial desde la piel (Ikoma, A., *et al.*, Arch. Dermatol. (2003), 139: 1475-8) y también de la etiología diversa tanto del dolor como del prurito. Las respuestas al dolor pueden exacerbar el picor al aumentar la sensibilización central o conducir a inhibición del rascado doloroso. Algunas formas particularmente graves de picor crónico se producen cuando hay ausencia de respuestas al dolor, como en el caso del picor postherpético (Oaklander, A.L., *et al.*, Pain (2002), 96: 9-12).
 55

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar el prurito. Las razones para tratar el picor con inhibidores de los canales de sodio abiertos por tensión, especialmente Nav1.7, son las que siguen a continuación:
 60

- 1) La propagación de actividad eléctrica en las fibras de C que perciben estimulantes prurinérgicos requiere la entrada de sodio a través de los canales de sodio abiertos por tensión.
- 2) Nav1.7 se expresa en las fibras C y queratinocitos en piel humana (Zhao, P., *et al.*, Pain (2008), 139: 90-105).
- 3) Una ganancia de la mutación funcional de Nav1.7 (L858F) que causa eritromelalgia también causa picor crónico (Li, Y., *et al.*, Clinical and Experimental Dermatology (2009), 34: e313-e4).
- 65 4) El picor crónico se puede aliviar por tratamiento con bloqueadores de los canales de sodio, tales como el anestésico local lidocaína (Oaklander, A.L., *et al.*, Pain (2002), 96: 9-12; Villamil, A.G., *et al.*, The American Journal

of Medicine (2005), 118: 1160-3). En estos informes, la lidocaína era eficaz cuando se administraba por vía intravenosa o por vía tópica (un parche de Lidoderm). La lidocaína puede tener múltiples actividades a las concentraciones en plasma conseguidas cuando se administra por vía sistémica, pero cuando se administra por vía tópica, las concentraciones en plasma son solo de aproximadamente 1 μ M (Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612). A estas concentraciones, la lidocaína es selectiva para bloquear los canales de sodio e inhibe la actividad eléctrica espontánea en fibras C y respuestas al dolor en modelos animales (Xiao, W.H., y Bennett, G.J. Pain (2008), 137: 218-28).

Los tipos de picor o irritación cutánea, incluyen, pero no se limitan a:

- a) prurito psoriático, picor debido a hemodiálisis, prurito acuagénico, y picor causado por trastornos cutáneos (por ejemplo, dermatitis por contacto), trastornos sistémicos, neuropatía, factores psicogénicos o una mezcla de los mismos;
- b) picor causado por reacciones alérgicas, picaduras de insectos, hipersensibilidad (por ejemplo, piel seca, acné, eccema, psoriasis), afecciones o lesiones inflamatorias;
- c) picor asociado con vestibulitis vulvar; y
- d) irritación cutánea o efecto inflamatorio de la administración de otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, antibióticos, antivirales y antihistamínicos.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar ciertos cánceres, tales como cánceres sensibles a hormonas, tal como cáncer de próstata (adenocarcinoma), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer testicular y neoplasia de tiroides, en un mamífero, preferentemente un ser humano. Se ha demostrado que los canales de sodio abiertos por tensión se expresan en células de cáncer de próstata y mama. La regulación positiva del $Na_v1.5$ neonatal se produce como una parte fundamental del proceso metastásico en cáncer de mama humano y podría servir tanto como un nuevo marcador del fenotipo metastásico como un agente terapéutico (Clin. Cancer Res. (2005), 1 de agosto; 11 (15): 5381-9). La expresión funcional de subunidades alfa de canales de sodio abiertos por tensión, de forma específica $Na_v1.7$, se asocia con un fuerte potencial metastásico en el cáncer de próstata (CaP) *in vitro*. La inmunotinción de las subunidades alfa de canales de sodio abiertos por tensión, usando antibióticos específicos para la subunidad alfa del canal de sodio era evidente en tejidos de próstata y marcadamente más fuerte en pacientes con CaP con respecto a los que no tenían CaP (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8 (3): 266-73). Véase también Diss, J.K.J., *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. (2008), 37: 537-547 y Kis-Toth, K., *et al.*, The Journal of Immunology (2011), 187: 1273-1280.

La presente invención proporciona fácilmente muchos medios diferentes para la identificación de agentes de modulación de canales de sodio que son útiles como agentes terapéuticos. La identificación de moduladores de canales de sodio se puede evaluar usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, medición de la corriente, medición del potencial de membrana, medición del flujo iónico, (por ejemplo, sodio o guanidinio), medición de la concentración de sodio, medición de segundos mensajeros y niveles de transcripción, y usando por ejemplo, colorantes sensibles a tensión, trazadores radiactivos, y electrofisiología de pinzamiento zonal.

Un protocolo de este tipo implica la identificación sistemática de agentes químicos para su capacidad para modular la actividad de un canal de sodio identificándolo de ese modo como un agente de modulación.

Un ensayo habitual descrito en Bean *et al.*, J. General Physiology (1983), 83: 613-642, y Leuwer, M., *et al.*, Br. J. Pharmacol (2004), 141 (1): 47-54, usa técnicas de pinzamiento zonal para estudiar el comportamiento de los canales. Tales técnicas son conocidas por los expertos en la materia, y se pueden desarrollar usando tecnologías actuales, en ensayos de rendimiento bajo o medio para evaluación de los compuestos para su capacidad para modular el comportamiento del canal de sodio.

El rendimiento de los compuestos de ensayo es una consideración importante en la elección del ensayo de identificación sistemática a usar. En algunas estrategias, en las que se van a someter a ensayo cientos de miles de compuestos, no es deseable usar medios de rendimiento bajo. En otros casos, sin embargo, el rendimiento bajo es satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. A menudo, será necesario combinar tipos de ensayos para identificar compuestos específicos que modulan canales de sodio.

Algunos ensayos electrofisiológicos que usan técnicas de pinzamiento zonal se aceptan como un criterio de referencia para una caracterización detallada de las interacciones de compuestos de los canales de sodio, y como se describe en Bean *et al.*, *op. cit.* y Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Existe un método de identificación sistemática de bajo rendimiento (LTS) manual que puede comparar 2-10 compuestos al día; un sistema desarrollado recientemente para identificación sistemática de rendimiento medio (MTS) automatizada de 20-50 parches (es decir, compuestos) al día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite identificación sistemática de alto rendimiento automatizada (HTS) de 1000-3000 parches (es decir, compuestos) al día.

Un sistema de pinzamiento zonal automatizado utiliza tecnología de electrodo plano para acelerar la tasa de descubrimiento del fármaco. Los electrodos planos son capaces de conseguir alta resistencia, sellado unido a células seguido de registros de células completas de bajo ruido, estables que son comparables con algunos registros

convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Diversas líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes así como células que crecen de forma espontánea en suspensión se clasifican para la tasa de éxito de sellado y estabilidad. Algunas células inmortalizadas (por ejemplo, HEK y CHO) expresan de forma estable niveles elevados de canales de iones de sodio relevantes que se pueden adaptar en cultivos en suspensión de alta densidad.

Se pueden seleccionar otros ensayos que permitan al investigador identificar los compuestos que bloquean estados específicos del canal, tales como el estado abierto, el estado cerrado o el estado de reposo, o que bloquean la transición de abierto a cerrado, de cerrado a reposo o de reposo a abierto. Por lo general, los expertos en la materia están familiarizados con los ensayos de este tipo.

También están disponibles algunos ensayos de unión. Los diseños incluyen ensayos de unión basados en filtros radiactivos tradicionales o el sistema fluorescente de base confocal disponible en el grupo de compañías Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), ambas de las cuales son HTS.

También se pueden usar ensayos de flujo radiactivo. En este ensayo, los canales se estimulan para que se abran con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y los bloqueadores del canal se identifican por su capacidad para evitar el flujo de entrada de iones. El ensayo puede usar iones ^{22}Na y ^{14}C guanidinio radiactivos como agentes de trazado. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan las etapas de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placa de centelleo también ha hecho que este método avance hasta la idoneidad de HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

Además, otro formato mide la redistribución del potencial de membrana usando el kit para potencial de membrana del sistema FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este método se limita a disminuir cambios en el potencial de membrana. Algunos problemas pueden resultar del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de ensayo también pueden influir directamente en la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento de las concentraciones de colorante intracelular. Además, debido los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

Algunos colorantes de sodio se pueden usar para medir la tasa o cantidad de flujo de entrada de iones sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy elevado con respecto a bloqueadores de canales potenciales. El ensayo es funcional y podría medir directamente el flujo de entrada de Na^+ . Para medir el flujo de entrada de Na se puede usar Rojo CoroNa, SBFI y/o verde de sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR); todos son colorantes sensibles al Na . Se pueden usar en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una identificación sistemática no se ha descrito anteriormente en la bibliografía. Algunos colorantes de calcio también pueden tener potencial en este formato.

En otro ensayo, se usan sensores de tensión basados en FRET para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para bloquear directamente el flujo de entrada de Na . Algunos sistemas de HTS disponibles en el mercado incluyen el sistema de FRET VIPR™ II (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que se puede usar en conjunto con colorantes de FRET, también disponibles en Aurora Biosciences. Este ensayo mide respuestas secundarias a cambios de tensión. No existe ningún requisito para un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización e hiperpolarizaciones, y proporciona salidas proporcionales para cuantificación. Una versión de MTS, en cierto modo menos cara, de este ensayo usa el FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) en conjunto con colorantes de FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos para someter a ensayo los compuestos desvelados en el presente documento también se conocen fácilmente y están disponibles para los expertos en la materia.

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación de estructura y en actividad (SAR) entre los compuestos de ensayo y el canal de sodio. Ciertos sustituyentes en la estructura de núcleo del compuesto de ensayo tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis de SAR es una de las herramientas que los expertos en la materia pueden usar en la actualidad para identificar realizaciones preferentes de los compuestos de la invención para su uso como agentes terapéuticos.

Los agentes de modulación identificados de ese modo se someten a ensayo a continuación en diversos modelos *in vivo* para determinar si alivian el dolor, en especial el dolor crónico u otras afecciones tales como cáncer y prurito (picor) con sucesos adversos mínimos. Los ensayos que se describen posteriormente en la Sección de Ensayos Biológicos son útiles para evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos.

Por lo general, la eficacia de un compuesto de la invención se expresa por su valor de CI_{50} ("Concentración Inhibitoria - 50 %"), que es la medida de la cantidad de compuesto necesario para conseguir una inhibición de un 50 % de la actividad del canal de sodio diana con respecto a un periodo de tiempo específico. Por ejemplo, algunos compuestos representativos de la presente invención han demostrado valores de CI_{50} que varían de menos de 100 nanomolar a menos de 10 micromolar en el ensayo de electrofisiología de $\text{Na}_v1.7$ de pinzamiento zonal con tensión descrito en el presente documento.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes a modo de ejemplo para fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento, o protección, de las diversas enfermedades desveladas en el presente documento.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para inhibir la actividad de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, o Nav1.9, preferentemente la actividad de Nav1.7, en una muestra biológica o un mamífero, preferentemente un ser humano, método que comprende la administración al mamífero, preferentemente un ser humano, o puesta en contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

15 La inhibición de la actividad de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, o Nav1.9 en una muestra biológica es útil para diversos fines que son conocidos por un experto en la materia. Algunos ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, el estudio de canales de iones de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales de iones de sodio.

20 Los compuestos de la invención, como se han expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros de los mismos o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, y/o las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención, como se han expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio en un mamífero.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención que se desvelan en el presente documento. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende los compuestos de la invención en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular, preferentemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de tensión para tratar enfermedades mediadas por canales de sodio, tales como dolor, cuando se administra a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un paciente humano.

35 La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de las vías de administración aceptadas de agentes que sirven para servicios similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por combinación de un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalaciones, geles, microesferas, y aerosoles. Las vías habituales de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, e intranasal. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo que permitan que los ingredientes activos contenidos en las mismas estén biodisponibles después de la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los expertos en esta materia conocen, o les resultarán evidentes, los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación; por ejemplo, véase *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se administra contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de intereses de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

40 Las composiciones farmacéuticas útiles en el presente documento también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, incluyendo cualquier agente farmacéutico que no produce por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que se puede administrar sin toxicidad indebida. Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Se presenta una discusión exhaustiva de vehículos, diluyentes y otros excipiente farmacéuticamente aceptables en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J., edición actual).

65 Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el vehículo

o vehículos son materiales formados por partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El vehículo o vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en administración por inhalación.

- 5 Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente en forma sólida o líquida, donde se incluyen las formas semisólida, semilíquida, de suspensión y de gel dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

10 En forma de una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, granulo, comprimido formado por compresión, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o una forma similar. Tal composición sólida contendrá por lo general uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrina, agentes disgregantes tales como ácido alginico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

20 Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

25 La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro mediante inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a administración oral, la composición preferente contiene, además de los compuestos de la presente invención, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador de aroma. En una composición destinada a administrarse mediante inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención líquidas, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferente. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

40 Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a administración parenteral u oral contendría una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtendría una dosificación adecuada. Por lo general, esta cantidad es al menos un 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se destina a administración oral, esta cantidad se puede variar para que esté entre un 0,1 y aproximadamente un 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferentes contienen entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 50 % del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferentes de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contiene entre un 0,01 y un 10 % en peso de compuesto antes de la dilución de la invención.

50 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender de forma adecuada una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base por ejemplo puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulgentes y estabilizantes. En una composición farmacéutica para administración tópica pueden estar presentes agentes espesantes. Si se destina a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de compuesto de la invención de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

60 La composición farmacéutica de la invención se puede destinar a administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa tal como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

65 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento son por

lo general inertes, y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, azúcar, laca, y otros agentes de revestimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

5 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y de ese modo ayuda al suministro de compuesto. Algunos agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

10 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar diversos sistemas que varían de los de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. El suministro puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas de fase individual, bifásicos, o trifásicos con el fin de suministrar el ingrediente o ingredientes activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subrecipientes, y similares, que pueden formar conjuntamente un kit. El experto en la materia, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferentes.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a administrarse por inyección se puede preparar por combinación de un compuesto de la invención con agua destilada estéril de modo que forme una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención de modo que facilitan la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

25 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, y dieta del paciente; la vía y momento de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto que experimenta la terapia. Generalmente, una dosis diaria eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a
30 aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferentemente una dosis farmacéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 g) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

35 Los intervalos de dosis eficaces que se proporcionan en el presente documento no se pretende que sean limitantes y representan intervalos de dosis preferentes. Sin embargo, la dosificación más preferente se adaptará al sujeto individual, como entiende y puede determinar el experto en las técnicas pertinentes (véase, por ejemplo, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 16ª edición, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman *et al.*, eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª edición, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3ª edición, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci
40 al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

45 La dosis total requerida para cada tratamiento se puede administrar mediante dosis múltiples o en una dosis individual durante el curso de un día, si se desea. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de eso, la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El compuesto o composición farmacéutica diagnóstico se puede administrar solo o junto con otros compuestos diagnósticos y/o compuestos farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Los receptores de la administración de los compuestos y/o las composiciones de la invención pueden ser cualquier animal vertebrado, tal como mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferentes son mamíferos de los órdenes de primates (incluyendo seres humanos, simios y monos), artiodáctilos (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), roedores (incluyendo ratones, ratas, conejos, y hámsteres), y carnívoros (incluyendo gatos, y perros). Entre los pájaros, los receptores preferentes
50 son pavos, gallinas y otros miembros del mismo orden. Los receptores más preferentes son seres humanos.

60 Para aplicaciones tópicas, es preferente administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención al área diana, por ejemplo, superficies de la piel, membranas mucosas, y similares, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se van a tratar. Esta cantidad variará generalmente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área que se va a tratar, de si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, de la gravedad de los síntomas, y de la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferente es una pomada, en la que se usa de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por centímetro cúbico de base de pomada. La composición farmacéutica se puede formular en forma de composiciones transdérmicas o dispositivos de suministro transdérmicos ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un respaldo, depósito de compuesto activo, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar
65

suministro pulsátil continuo, o bajo demanda, de los compuestos de la invención, según se desee.

Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos de polímero o formulaciones matriz de fármaco-polímero. Algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma *et al.*, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997).

Las composiciones de la invención también se pueden suministrar a través de sistemas de suministro de fármacos intranasales para terapias médicas locales, sistémicas, y de nariz a cerebro. Los expertos en la materia conocen la tecnología de dispersión de partículas controladas (CPD)TM, y las botellas, inhaladores o nebulizadores de pulverización nasal tradicionales para proporcionar el suministro eficaz local y sistémico de fármacos fijando como diana la región olfativas y los senos paranasales.

La invención también se refiere a un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos de cubierta o núcleo adecuado para administración al ser humano o animal hembra. El dispositivo puede estar comprendido por el ingrediente farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeada por una envoltura, y puede ser capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden básicamente cero en base diaria similar a los dispositivos usados para aplicar testosterona que se describen en el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 98/50016.

Los métodos actuales para suministro ocular incluyen administración tópica (gotas oculares), inyecciones subconjuntivas, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos e iontoforesis (usa una pequeña corriente eléctrica para transportar fármacos ionizados en y a través de tejidos corporales). Los expertos en la materia podrían combinar los excipientes más adecuados con el compuesto para una administración intraocular segura y eficaz.

La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar. Los expertos en la materia también están familiarizados con la determinación de métodos de administración (por ejemplo, oral, intravenoso, inhalación, subcutáneo, rectal, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras cuestiones pertinentes al suministro de los compuestos a un sujeto con necesidad de los mismos.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden combinar de forma útil con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más de otros agentes terapéuticos o en forma de cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por canales de sodio. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a:

- analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfano, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- analgésicos no opiáceos, por ejemplo, acetaminofeno, salicilatos (por ejemplo, aspirina);
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;
- anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
- antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
- inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;
- alfa-adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- sedantes de barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamil y tiopental;
- antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR , 9*R*)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2*R*,3*S*]-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*,3*S*);
- analgésicos de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;

- inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), el metabolito desmetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- 5 • inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y sedantes/ansiolíticos neurolépticos venlafaxina duloxetina;
- 10 • inhibidores dobles de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tales como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- inhibidores de acetilcolinesterasa tales como donepezilo;
- antagonistas de 5-HT₃ tales como ondansetrón;
- 15 • antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR);
- anestésicos locales tales como mexiletina y lidocaína;
- corticosteroides tales como dexametasona;
- antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;
- antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio t, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 20 • cannabinoides;
- agonistas (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonistas (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona, y dicloralfenazona;
- ansiolíticos tales como benzodiazepinas,
- antidepresivos tales como mirtazapina,
- 25 • agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsacina y resinferotoxina);
- relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfenadina;
- antihistamínicos o antagonistas de H1;
- antagonistas del receptor de NMDA;
- 30 • agonistas/antagonistas del receptor de 5-HT;
- inhibidores de PDEV;
- Tramado®;
- analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
- ligandos de alfa-2-delta;
- 35 • antagonistas del subtipo E2 de prostaglandina;
- antagonistas de leucotrieno B4;
- inhibidores de 5-lipooxigenasa; y
- antagonistas de 5-HT₃.

40 Las enfermedades y afecciones mediadas por canales de sodio que se pueden tratar y/o prevenir usando tales combinaciones incluyen, pero no se limitan a, dolor, mediado central y periféricamente, agudo, crónico, neuropático así como otras enfermedades asociadas al dolor y otros trastornos nerviosos centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; o trastornos cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; trastornos neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos;

45 neuroprotección frente a ictus, traumatismo neuronal y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromelalgia y síndrome de dolor rectal familiar.

Como se usa en el presente documento, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto exprese claramente otra cosa, "combinación" puede incluir suministro simultáneo o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto exprese claramente otra cosa, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto exprese claramente otra cosa, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto exprese claramente otra cosa, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, las que se describen en el presente documento.

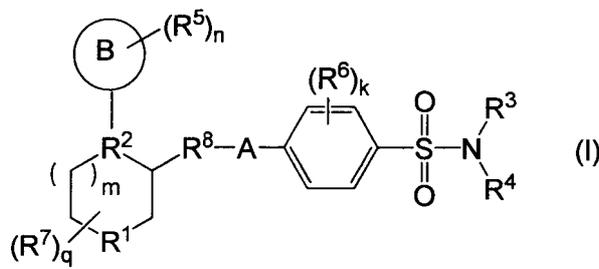
60 Kits de partes

La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la invención. El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de los canales de iones, para el tratamiento de dolor, así como para otras utilidades que se desvelan en el presente documento. Preferentemente, un envase comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, tal dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los expertos habituales en la materia que los compuestos que son sensibles

a la luz y/o aire pueden requerir un envasado y/o formulación especial. Por ejemplo, se puede usar un envasado que sea opaco a la luz, y/o cerrado herméticamente al contacto con el aire ambiente, y/o formulado con revestimientos o excipientes adecuados.

5 Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar los compuestos de la presente invención, es decir, compuestos de fórmula (I):



en la que k, m, n, c, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos.

También se ha de entender que el experto en la materia podría preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la materia. También se ha de entender que el experto en la materia podría preparar de forma similar a como se describe a continuación otros compuestos de la invención no ilustrados de forma específica posteriormente usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007)) o preparar como se describe en el presente documento.

También se ha de entender que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Los expertos en la materia también entenderán que en los procesos que se describen posteriormente los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxí, amino, mercapto y ácido carboxílico. Algunos grupos protectores adecuados para hidroxí incluyen trialquilxililo o diarilalquilxililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo, y similares. Algunos grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Algunos grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Algunos grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o retirar de acuerdo con técnicas convencionales, que conoce el experto en la materia y como se describe en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la materia también entenderán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y a continuación metabolizar en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados se pueden describir como "profármacos".

Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y de ese modo pueden existir en forma de racematos, enantiómeros y/o diastereoisómeros. Los enantiómeros y diastereoisómeros específicos se pueden preparar utilizando el material de partida quiral apropiado. Alternativamente, las mezclas diastereoisoméricas o las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I) se pueden resolver en sus respectivos enantiómeros o diastereoisómeros. Los métodos para la resolución de mezclas diastereoisoméricas o mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I), como se describen en el presente documento, o los compuestos intermedios preparados en el presente documento, se conocen bien en la técnica (por ejemplo, E.L. Eliel y S.H. Wilen, en *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 7, y las referencias citadas en el mismo).

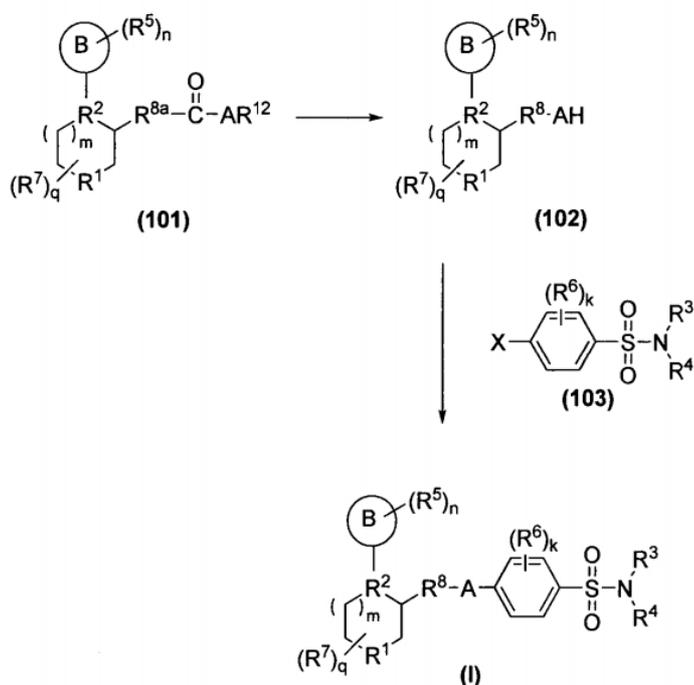
Algunos procesos adecuados tales como cristalización (por ejemplo, cristalización preferencial, cristalización preferencial en presencia de aditivos), transformación asimétrica de racematos, separación química (por ejemplo, formación y separación de diastereómeros tales como mezclas de sales diastereoméricas o el uso de otros agentes de resolución; separación a través de complejos y compuestos de inclusión), resolución cinética (por ejemplo, con catalizador de tartrato de titanio), resolución enzimática (por ejemplo, mediada por lipasa) y separación cromatográfica (por ejemplo, HPLC con fase estacionaria quiral y/o con tecnología de lecho móvil simulado, o cromatografía de fluido supercrítico y técnicas relacionadas) son algunos de los ejemplos que se pueden aplicar (véase, por ejemplo, T.J. Ward, Analytical Chemistry, 2002, 2863-2872).

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Se ha de entender que el experto en la materia podría preparar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la materia. También se ha de entender que el experto en la materia podría preparar de forma similar a como se describe a continuación otros compuestos de fórmula (I) que no se ilustran de forma específica posteriormente usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6ª edición (Wiley, 2007)) o preparar como se describe en el presente documento.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

En general, los compuestos de fórmula (I), como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1 donde k, m, n, c, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en el Sumario de la Invención, R¹² es alquilo y X es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de fórmula (101), fórmula (102) y fórmula (103) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia o mediante los métodos que se desvelan en el presente documento.

En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 1 reduciendo en primer lugar el compuesto de éster o tioéster de fórmula (101) mediante un agente reductor apropiado, tal como, pero no limitado a, LiBH₄, en condiciones de reacción convencionales, tales como, pero no limitadas a, una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y la temperatura ambiente en un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, para producir el compuesto de fórmula (102). El compuesto de fórmula (102) se trata a

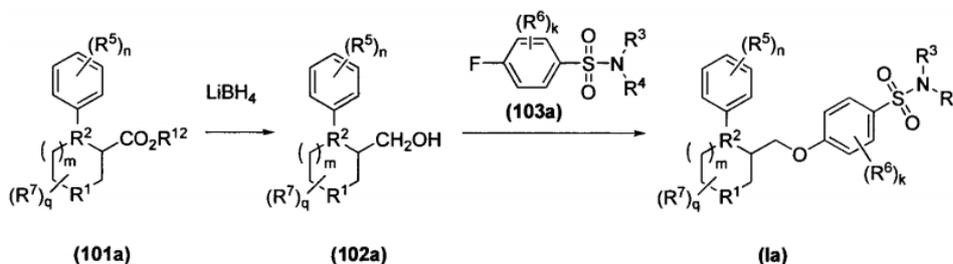
continuación con un compuesto de fórmula (103) en condiciones de reacción convencionales, tales como, pero no limitadas a, el uso de un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como, pero no limitada a, bis(trimetilsilil)amida de litio, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y la temperatura ambiente, durante aproximadamente 10 a 20 horas, para producir el compuesto de fórmula (I), que se puede aislar de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales.

Un método específico de preparación de los compuestos de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente en el Esquema de Reacción 1 se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 1A para la preparación de los compuestos de fórmula (Ia), que son compuestos de fórmula (I) en la que

B

es fenilo, R⁸ es metileno (-CH₂-) y A es -O-, y k, m, n, c, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en el Sumario de la Invención, y R¹² es alquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1A



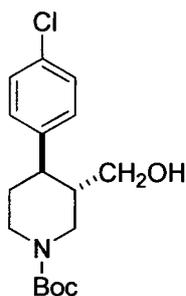
Los compuestos de fórmula (101a), fórmula (102a) y fórmula (103a) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia o mediante los métodos que se desvelan en el presente documento.

Los siguientes Ejemplos, que se refieren a la síntesis de compuestos intermedios o materiales de partida usados en la síntesis de los compuestos de la invención y a la síntesis de los compuestos de la invención; y los siguientes Ejemplos Biológicos se proporcionan como guía para ayudar en la práctica de la invención, y no se pretende que sean una limitación del alcance de la invención.

Todos los compuestos descritos posteriormente que se preparan que pueden existir en forma de base o ácido libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados posteriormente se pueden convertir en sus formas de base o ácido libre mediante técnicas convencionales. Además, todos los compuestos de la invención que contienen un grupo ácido o éster se pueden convertir en el correspondiente éster o ácido, respectivamente, mediante métodos conocidos por un experto en la materia o mediante métodos que se describen en el presente documento.

Ejemplo 1

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A. A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (2,70 g, 10,1 mmol, preparado de acuerdo con Kozikowski, A. P. *et. al.* J. Med. Chem. 1998, 41, 1962) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetil (1,4 ml, 13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30

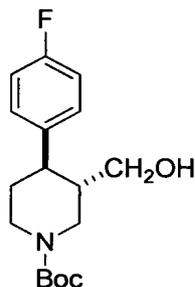
minutos a 0 °C, y a continuación se calentó a reflujo durante 4 h. El residuo obtenido después de concentración al vacío se disolvió en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h y se concentró al vacío.

El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y se añadieron trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,30 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con un 40 % de rendimiento (1,40 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,95-2,58 (m, 4H), 1,80-1,49 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

B. A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (1,40 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió metanol (0,24 ml, 5,9 mmol), seguido de la adición de solución de borohidruro de litio (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,0 ml, 10,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con solución salina saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 99 % de rendimiento (1,28 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,40-4,28 (m, 1 H), 4,25-4,13 (m, 1 H), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,29-3,20 (m, 1 H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,57-2,46 (m 1 H), 1,85-1,53 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,11 (s a, 1 H).

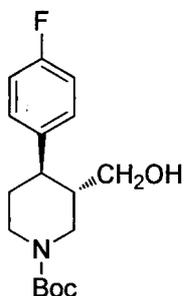
Ejemplo 2

25 Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa A del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-metil-piperidina-3-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con los métodos que se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos n.º US 4.007.196), se obtuvo *trans*-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con un 62 % de rendimiento (8,40 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,07 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,45-4,12 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,95-2,55 (m, 4H), 1,84-1,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo, se obtuvo *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 65 % de rendimiento (2,84 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,09 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 4,40-4,08 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,57-2,46 (m 1 H), 1,84-1,59 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (s a, 1 H).

Ejemplo 3Síntesis de (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

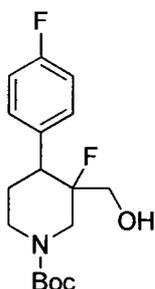
A una solución en agitación de ((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metanol (1,00 g, 4,8 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), se añadieron trietilamina (1,30 ml, 9,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,50 g, 6,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y solución salina saturada (50 ml); se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 92 % de rendimiento (1,36 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,95-2,58 (m, 4H), 1,80-1,49 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 4Síntesis 3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



25

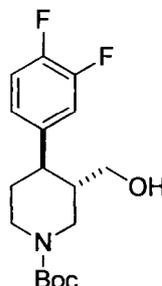
30

35

40

A. A una solución en agitación *trans*-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (3,37 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió solución de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 h a 0 °C, seguido de la adición de *N*-fluorobencenosulfonamida (4,00 g, 12,7 mmol). La agitación se continuó durante 5 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución al 10 % de ácido cítrico, agua y solución salina saturada, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con un 17 % de rendimiento (0,61 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12-7,08 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 4,42-4,16 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con 3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo, se obtuvo 3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 66 % de rendimiento (0,37 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,16 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,52-4,17 (m, 2H), 3,45-3,20 (m, 2H), 3,00-2,67 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

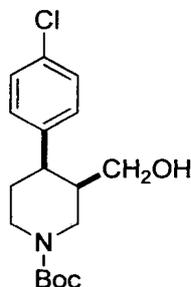
Ejemplo 5Síntesis de *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

A. A una solución enfriada (-20 °C) de bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (solución 0,5 M en dietil éter, 179 ml, 89,5 mmol) se añadió una solución de arecolina (9,85 g, 63,5 mmol) en dietil éter anhidro (75 ml) gota a gota durante 1 h, mientras se mantenía a temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 2 h, y se vertió en solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (200 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (100 ml), y se añadió metóxido sódico (3,10 g, 57,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y se concentró al vacío. Se añadieron 200 ml de solución al 2,5 % de ácido clorhídrico al residuo a 0 °C. La mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase acuosa se basificó con bicarbonato sódico a pH 9-10 y se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución salina saturada, y se concentraron al vacío para proporcionar *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo con un 65 % de rendimiento (11,10 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 270,0 (M + 1).

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa A del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo *trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con un 31 % de rendimiento (4,40 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09-6,87 (m, 3H), 4,37-4,08 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,02-2,56 (m, 4H), 1,82-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

C. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo, se obtuvo *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 61 % de rendimiento (1,18 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,11-6,85 (m, 3H), 4,40-4,05 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1 H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 5.135 Síntesis de *cis*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A. A una solución en agitación de *cis*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (5,50 g, 20,5 mmol, preparado de acuerdo con Mobele, Bingdimi I. *et al.* Organic Process Research & Development, 10(5), 914-920; 2006) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (3,4 ml, 31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y a continuación se calentó a reflujo durante 4 h. El residuo obtenido después de concentración al vacío se disolvió en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), seguido de la adición de trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,90 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se

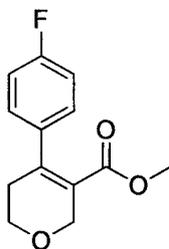
45

lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *cis*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con un 66 % de rendimiento (4,40 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 354,5 (M + 1).

B. A una solución en agitación de *cis*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (4,40 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió metanol (0,47 ml, 15 mmol), seguido de la adición de solución de borohidruro de litio (4,0 M en tetrahidrofurano, 12,5 ml, 50 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con solución salina saturada, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *cis*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 77 % de rendimiento (3,10 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,20 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 2H), 3,47-2,73 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 326,5 (M + 1).

Ejemplo 5.2

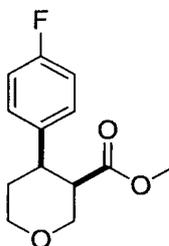
Síntesis 4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo



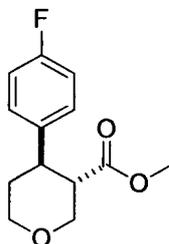
Una mezcla en agitación de 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo (1,73 g, 5,96 mmol), preparada de acuerdo con los métodos que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2008/120093), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,25 g, 8,9 mmol), carbonato sódico (1,26 g, 11,9 mmol), trifetilfosfina (0,234 g, 0,89 mmol), y acetato de paladio(II) (0,067 g, 0,30 mmol) en benceno (35 ml) y etanol (15 ml) se purgó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de un 10 a un 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con un 71 % de rendimiento (1,00 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-6,98 (m, 4H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H).

Ejemplo 5.3

Síntesis de *cis*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo



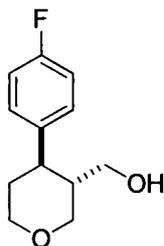
una botella de Parr de 250 ml se cargó con 4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo (1,14 g, 4,8 mmol), acetato de etilo (7 ml), etanol absoluto (35 ml), y paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,285 g) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi (379 kPa)) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró al vacío hasta sequedad para proporcionar *cis*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con un 78 % de rendimiento (0,9 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,19 (m, 2H), 7,07-6,94 (m, 2H), 4,37-4,11 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,64-3,41 (m, 4H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,92-2,63 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 1 H); EM (ES+) *m/z* 239,0 (M+1).

Ejemplo 5.4Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo

5

Una mezcla en agitación de 4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo (1,11 g, 4,7 mmol) y metóxido sódico (0,266 g, 4,7 mmol) en metanol anhidro (47 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con un 97 % de rendimiento (1,08 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,12 (m, 2H), 7,05-6,93 (m, 2H), 4,24-4,01 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 5H), 3,12-2,80 (m, 2H), 1,95-1,67 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 239,0 (M+1).

15

Ejemplo 5.5Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanol

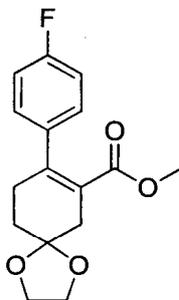
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-de *tert*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo, se obtuvo *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanol con un 47 % de rendimiento (0,45 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,13 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,57-3,19 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1 H), 2,10-1,66 (m, 3H), 1,13-1,02 (m, 1 H); EM (ES+) *m/z* 211,1 (M+1).

25

Ejemplo 5.6

Síntesis 8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo

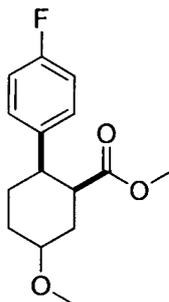


35 A una solución de 8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo (19,0 g, 54,8 mmol), (preparado de acuerdo con Hue, B. T. Buu *et al.*; European Journal of Organic Chemistry, (1), 127-137; 2006) en *N,N*-dimetilformamida (590 ml) se añadió una solución 2 M de carbonato sódico en agua (62,5 ml, 125 mmol), seguido de ácido (4-fluorofenil)borónico (10,2 g, 73,25 mmol) y complejo de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio con diclorometano 1:1 (3,9 g, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se

- 5 desgasificó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se extrajo con agua (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4 -1:3) para proporcionar 8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo con un 79 % de rendimiento (12,7 g) en forma de un aceite incoloro; EM (ES+) m/z 292,9 (M+1).

Ejemplo 5.7

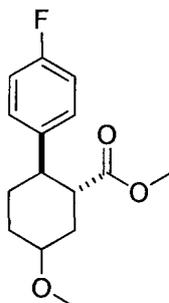
- 10 Síntesis de *cis*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo



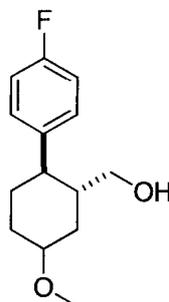
- 15 Una solución de 8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo (5,84 g, 20,0 mmol) en metanol (150 ml) y ácido acético (5,0 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr sobre 1,0 g de paladio al 60 % sobre carbono activado a temperatura ambiente a 60 psi (414 kPa) durante 56 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo obtenido de ese modo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5-1:3) para proporcionar *cis*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo con un 73 % de rendimiento (3,89 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,15 (m, 2H), 7,04-6,84 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,41-2,19 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,83-1,63 (m, 3H); EM (ES+) m/z 266,9 (M+1).
- 20

Ejemplo 5.8

- 25 Síntesis de *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo



- 30 Una solución de *cis*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo (3,89 g, 14,6 mmol) y metóxido sódico (1,02 g, 18,9 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido de ese modo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5-1:3) para proporcionar *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo con un 75 % de rendimiento (2,93 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 266,9 (M+1).
- 35

Ejemplo 5.9Síntesis de *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metanol

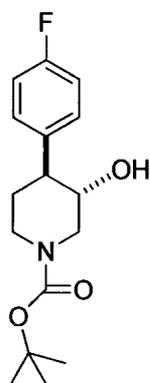
5

Una solución de *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo (2,93 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con solución 4 M de borohidruro de litio (6,25 ml, 4,0 mmol) y metanol (0,6 ml, 17,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 30 °C durante 16 h y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido de ese modo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:2 - 3:1) para proporcionar *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metanol con un 65 % de rendimiento (1,71 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 238,9 (M+1).

15

Ejemplo 5.10Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

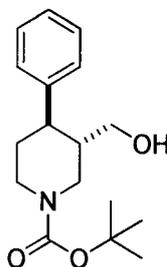
20



25

30

A una solución de *trans*-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (4,28 g, 15,2 mmol, preparado de acuerdo con L. Zhang et al., Journal of Medicinal Chemistry, 54(6), 1724-1739; 2011) en diglime (14 ml) se añadieron borohidruro sódico (1,14 g, 30,1 mmol), complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (4,41 ml, 31,0 mmol) y diglime (3,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió agua (1,7 ml), seguido de hidróxido sódico acuoso 6 N (5,0 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % p/v (4,5 ml). Después de agitar a 50 °C durante 2 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) para proporcionar *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 54 % de rendimiento (2,43 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 295,9 (M+1).

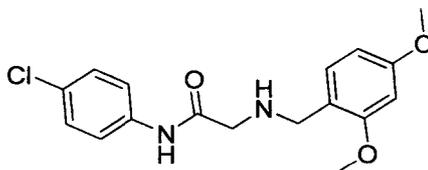
Ejemplo 5.11Síntesis de *trans*-3-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,70 g, 2,2 mmol) en metanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 % en peso). La mezcla se agitó durante 16 h en una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm (101 kPa)). La reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (60 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,9 ml, 6,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,43 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió bicarbonato sódico saturado acuoso y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar *trans*-3-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro con rendimiento cuantitativo (0,67 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26-7,12 (m, 5H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,72-2,42 (m, 4H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 292,0 (M+1).

10

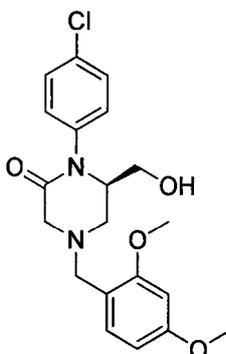
15

Ejemplo 5.1220 Síntesis de *N*-(4-clorofenil)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)acetamida

25

A una solución de 2-cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (10,2 g, 0,05 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (16,00 ml, 0,106 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 22 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en dietil éter para proporcionar *N*-(4-clorofenil)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)acetamida en forma de un sólido incoloro con un 65 % de rendimiento (11,0 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (s a, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,50-6,42 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (s, 2H).

30

Ejemplo 5.13Síntesis de (*R*)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona

35

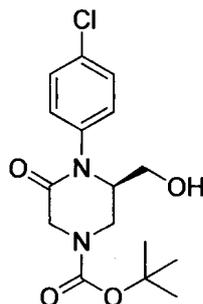
A una solución de *N*-(4-clorofenil)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)acetamida (5,0 g, 15 mmol) en metanol (100 ml) y cloruro de metileno (35 ml) se añadió sulfato de magnesio anhidro (5,0 g, 41 mmol), seguido de (*S*)-(+)-epiclorohidrina (3,0 ml, 38 mmol). Una vez se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C, y se agitó durante 60 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La capa se

40

lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml), se añadió gota a gota una solución acuosa al 5 % p/v de hidróxido sódico (100 ml) y la mezcla se agitó durante 50 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución salina saturada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar (R)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona con un 78 % de rendimiento (4,60 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,48-6,40 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67-3,50 (m, 6H), 3,33-3,26 (m, 1 H), 3,02-2,90 (m, 2H).

10 Ejemplo 5.14

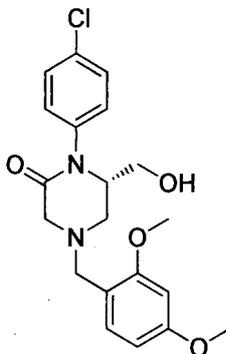
Síntesis de (R)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una solución en agitación de (R)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona (4,60 g, 11,8 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se añadieron ácido trifluoroacético (50 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (5,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se basificó con bicarbonato sódico a pH 9-10 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y trietilamina (10,0 ml, 71,7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,90 g, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar (R)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 27 % de rendimiento (1,10 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 1 H), 3,64-3,56 (m, 1 H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

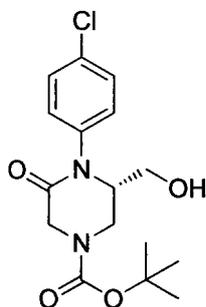
30 Ejemplo 5.15

Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona



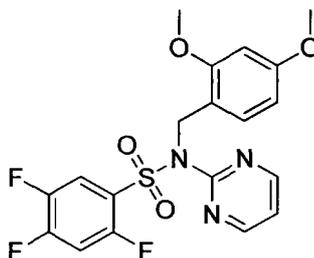
35 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 5.13 y realizando variaciones no críticas para reemplazar (S)-(+)-epiclorohidrina con (R)-(-)-epiclorohidrina, se obtuvo (S)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona con un 83 % de rendimiento (4,90 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 6,48-6,40 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67-3,50 (m, 6H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H).

40

Ejemplo 5.16Síntesis de (S)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 5,14 y realizando variaciones no críticas para reemplazar (*R*)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona con (*S*)-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona, se obtuvo (*S*)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 19 % de rendimiento (0,84 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,44-4,38 (m, 1 H), 3,94 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 3,82-74 (m, 1 H), 3,64-3,56 (m, 1 H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 6Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida

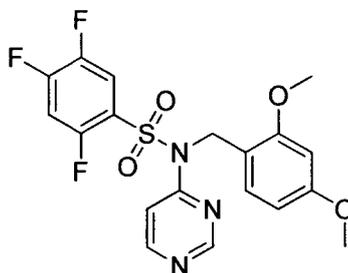
20

25 A. A una suspensión de 2,4-dimetoxibenzaldehído (22,0 g, 130 mmol) y 2-aminopirimidina (11,4 g, 120 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió ácido acético (0,50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h en un aparato de Dean-Stark y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con metanol (200 ml). Se añadió tetrahidrobórato sódico (6,84 g, 180,0 mmol) en porciones durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 4 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se añadió hidróxido sódico acuoso al 10 % p/v (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-2-amina con un 25 % de rendimiento (7,57 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27-8,19 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1 H), 6,53-6,48 (m, 2H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 4,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

30

35 B. A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-2-amina (2,66 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,48 g, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos a 0 °C, y a continuación se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (2,50 g, 10,8 mmol) a 0 °C. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida con un 22 % de rendimiento (1,07 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55-8,51 (m, 2H), 8,14-8,03 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 1 H), 6,47-6,42 (m, 1 H), 5,22 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

45

Ejemplo 6.1Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5

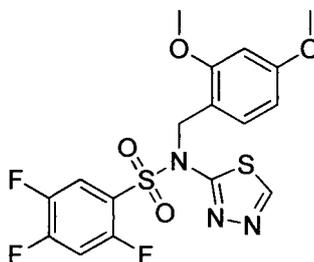
A. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa A del EJEMPLO 6 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 2-aminopirimidina con 4-aminopirimidina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina con un 17 % de rendimiento (1,30 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z 246,1 (M + 1).

10 B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 6 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido con un 10 % de rendimiento (0,23 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 1H), 7,99-7,81 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 1H), 6,54-6,33 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,83-3,73 (m, 6H); EM (ES+) m/z 439,8 (M + 1).

15

Ejemplo 7Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida

20



25

A. A una suspensión de 2,4-dimetoxibenzaldehído (7,50 g, 45,0 mmol) y 1,3,4-tiadiazol-2-amina (4,35 g, 43,0 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió ácido acético (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h en un aparato de Dean-Stark y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con metanol (100 ml). Se añadió tetrahidrobórato sódico (3,42 g, 90,0 mmol) en porciones durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se añadió solución acuosa al 10 % p/v de hidróxido sódico (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina en forma de un sólido incoloro con un 37 % de rendimiento (4,00 g): EM (ES+) 251,8 (M + 1).

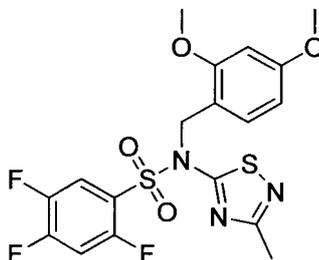
30

35

B. A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,09 g, 4,30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (4,3 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 4,3 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (0,99 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida con un 57 % de rendimiento (1,10 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 446,0 (M + 1).

40

45

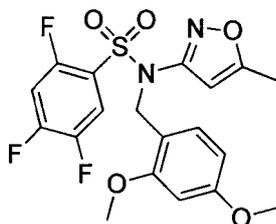
Ejemplo 8Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

5

A. A una suspensión de 2,4-dimetoxibenzaldehído (7,50 g, 45,0 mmol) y 1,3,4-tiadiazol-2-amina (5,00 g, 43,0 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió ácido acético (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 h en un aparato de Dean-Stark y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió tetrahidroborato sódico (2,50 g, 66,0 mmol) en porciones durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 5 h a temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico acuoso al 10 % p/v (50 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina en forma de un sólido incoloro con un 41 % de rendimiento (4,70 g): EM (ES+) m/z 265,9 (M + 1).

B. A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,14 g, 4,30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 4,3 ml, 4,3 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,4,5-trifluorobenzenosulfonilo (0,99 g, 4,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con un 42 % de rendimiento (0,83 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 459,8 (M + 1).

30

Ejemplo 9Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida

35

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-metilisoxazol-3-amina (preparado de acuerdo con Smith, Clive A. *et al*, Tetrahedron Letters, 2009, 50, 4906-4911), se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 24 % de rendimiento (0,46 g): EM (ES+) m/z 442,9 (M + 1).

40

Ejemplo 10

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



5

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 61 % de rendimiento (1,18 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87-7,75 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); EM (ES+) *m/z* 443,9 (M + 1).

10

Ejemplo 11

15

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)bencenosulfonamida



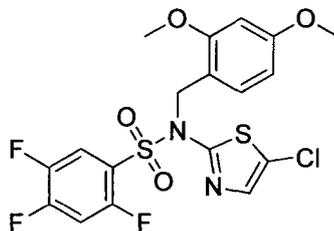
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-metiltiazol-2-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 30 % de rendimiento (0,54 g): EM (ES+) *m/z* 458,8 (M + 1).

25

Ejemplo 12

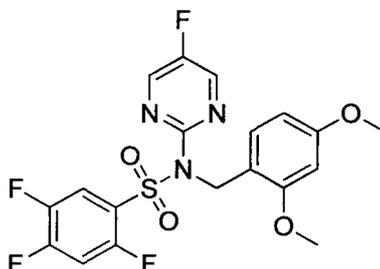
Síntesis de *N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida



30

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con 5-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)tiazol-2-amina (preparado de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443), se obtuvo *N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo con un 53 % de rendimiento (3,1 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,66 (m, 1H), 7,26-7,26 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,40-6,34 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); EM (ES+) *m/z* 478,8 (M + 1), 480,8 (M + 1).

35

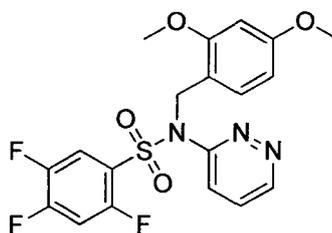
Ejemplo 13Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)benzenosulfonamida

5

A. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa A del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 1,3,4-tiadiazol-2-amina con 5-fluoropirimidin-2-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoropirimidin-2-amina con un 41 % de rendimiento (1,7 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 264,1 (M + 1).

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoropirimidin-2-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 24 % de rendimiento (0,21 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 2H), 7,89-7,90 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,02-6,94 (m, 1 H), 6,44-6,38 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); EM (ES+) m/z 457,5 (M + 1).

15

Ejemplo 1420 Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida

A. A una suspensión de 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,87 g, 5,3 mmol), trifluorometanosulfonato de iterbio(III) (0,33 g, 0,5 mmol) y piridazin-3-amina (0,50 g, 5,3 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,23 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 10 % a un 50 % de acetato de etilo en hexanos para obtener *N*-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino con un 62 % de rendimiento (0,80 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51-8,49 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,45-6,39 (m, 2H), 5,19 (s, 1 H), 4,50-4,48 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 6H).

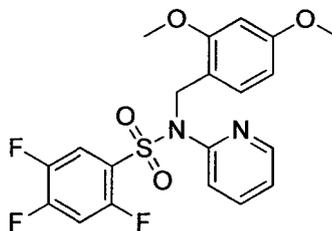
30

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino con un 19 % de rendimiento (0,25 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,96-8,94 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,31-6,28 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); EM (ES+) m/z 439,5 (M+1).

40

Ejemplo 15

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida



5

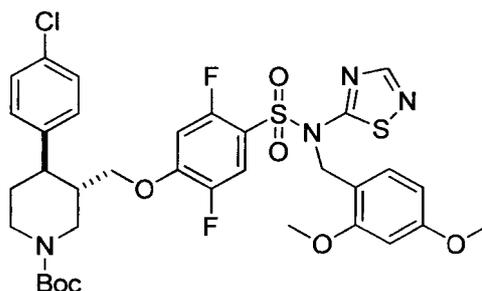
A. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa A del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 1,3,4-tiadiazol-2-amina con piridin-2-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)piridin-2-amina en forma de un sólido incoloro con un 56 % de rendimiento (7,26 g): EM (ES+) m/z 245,1 (M + 1).

10 B. Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)piridin-2-amina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino con un 19 % de rendimiento (0,37 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27-8,26 (m, 1 H), 7,74-7,56 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,36-6,33 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

15

Ejemplo 16

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

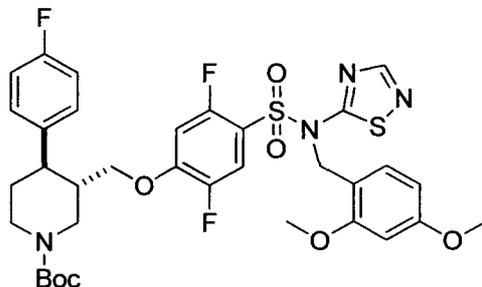
A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,75 g, 5,37 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 5,9 ml, 5,9 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (2,39 g, 5,37 mmol, preparada de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443), y la agitación se continuó durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) a 0 °C, seguido de acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con solución salina saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 91 % de rendimiento (3,70 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1 H), 7,53-7,43 (m, 1 H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,35-6,29 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,42-4,18 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 7H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,90-2,59 (m, 3H), 2,13-2,05 (m, 1 H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) m/z 750,9 (M + 1), 752,9 (M + 1).

35

Ejemplo 17

Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



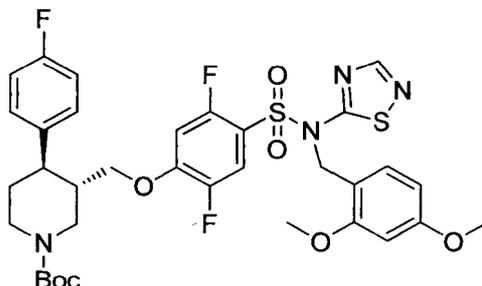
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 52 % de rendimiento (0,68 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,34-6,27 (m, 2H), 6,21 (s a, 1H), 5,24 (s a, 2H), 4,47-4,11 (m, 2H), 3,78-3,53 (m, 8H), 2,88-2,61 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 734,8 (M + 1).

15

Ejemplo 18

Síntesis de (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



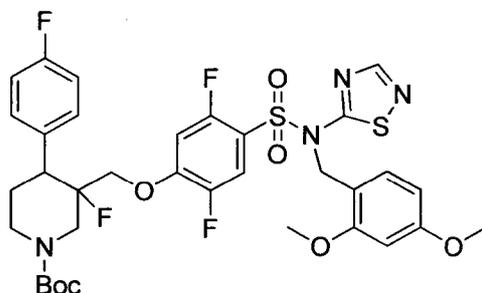
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 44 % de rendimiento (0,37 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,34-6,27 (m, 2H), 6,21 (s a, 1H), 5,24 (s a, 2H), 4,47-4,11 (m, 2H), 3,78-3,53 (m, 8H), 2,88-2,61 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 734,9 (M + 1).

30

Ejemplo 19

Síntesis

5 3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

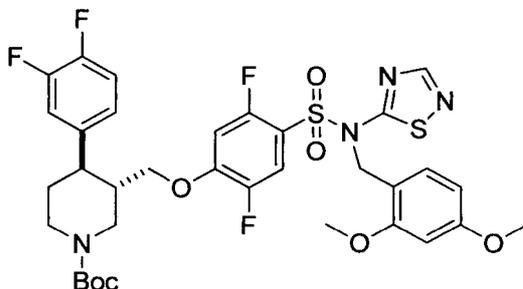


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 84 % de rendimiento (0,19 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H), 7,54-7,43 (m, 1 H), 7,24-7,09 (m, 3H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,40-6,27 (m, 2H), 6,18 (s a, 1 H), 5,24 (s a, 2H), 4,60-4,22 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,44-3,22 (m, 1H), 3,22-2,68 (m, 3H), 2,50-2,11 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 752,9 (M + 1).

Ejemplo 20

Síntesis

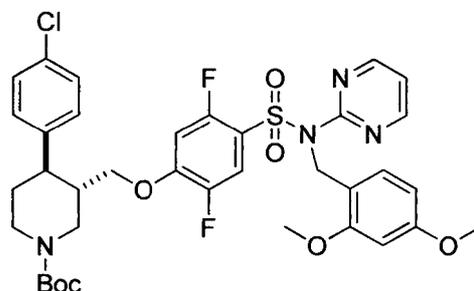
20 *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 82 % de rendimiento (0,87 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,10-6,82 (m, 4H), 6,37-6,15 (m, 3H), 5,19 (s a, 2H), 4,42-4,11 (m, 2H), 3,74-3,52 (m, 8H), 2,82-2,60 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 1 H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 752,9 (M + 1).

Ejemplo 21

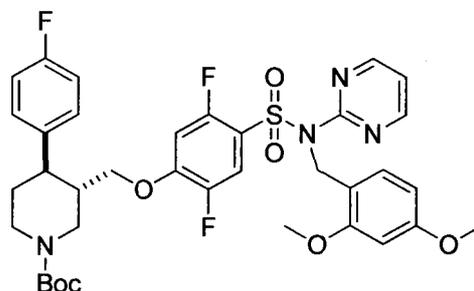
Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 86 % de rendimiento (0,38 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,29 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,40-6,29 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,42-4,15 (m, 2H), 3,78-3,51 (m, 8H), 2,87-2,59 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 744,8 (M + 1), 746,8 (M+1).

Ejemplo 22

Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

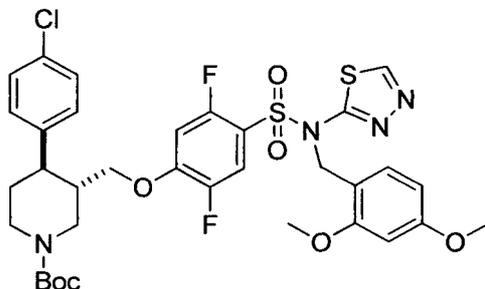


Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 34 % de rendimiento (0,32 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,32 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 4H), 6,96-6,77 (m, 3H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 8H), 2,91-2,52 (m, 3H), 2,06-1,58 (m, 3H), 1,45 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 728,9 (M + 1).

Ejemplo 23

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



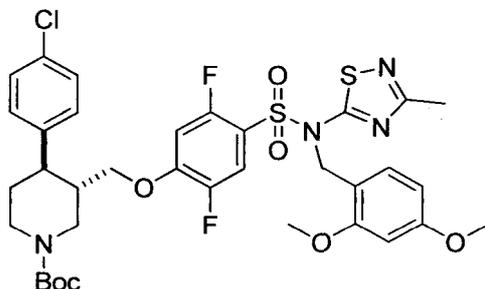
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 86 % de rendimiento (0,24 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 750,7 (M + 1), 752,7 (M + 1).

10

Ejemplo 24

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



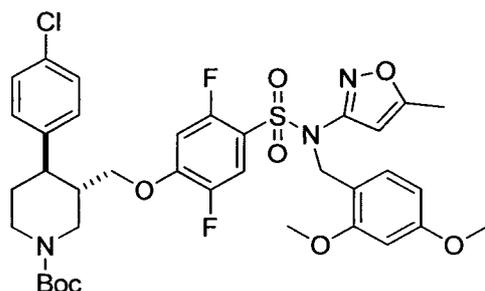
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 71 % de rendimiento (0,20 g) en forma de un sólido incoloro : EM (ES+) *m/z* 764,8 (M + 1), 766,8 (M + 1).

25

Ejemplo 25

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

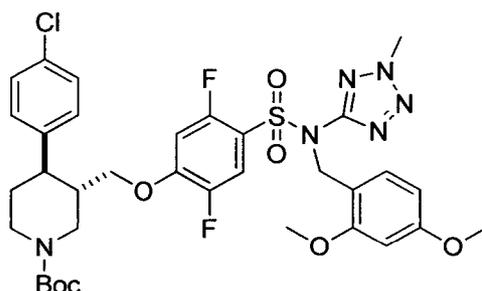
35



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 75 % de rendimiento (0,34 g): EM (ES+) *m/z* 747,8 (M + 1), 749,7 (M + 1).

Ejemplo 26

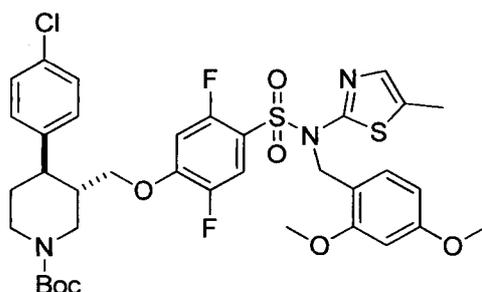
10 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-amina, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 57 % de rendimiento (0,26 g): EM (ES+) *m/z* 772,8 (M + 23).

Ejemplo 27

25 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metiltiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

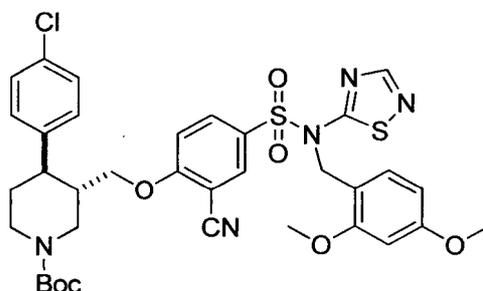


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metiltiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 71 % de rendimiento (0,33 g): EM (ES+) *m/z* 763,9 (M + 1).

35

Ejemplo 28

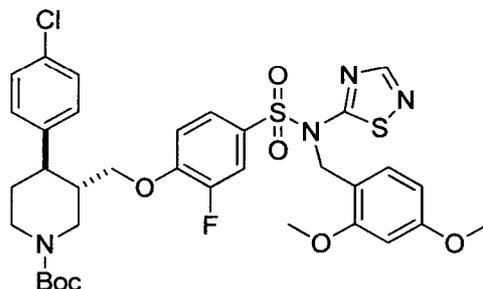
Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con 3-ciano-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (preparado de acuerdo con Beaudoin, S. *et al.* documento de Patente WO 20101079443 A1), se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 14 % de rendimiento (0,051 g): EM (ES+) *m/z* 761,7 (M + 23), 763,7 (M+23).

Ejemplo 29

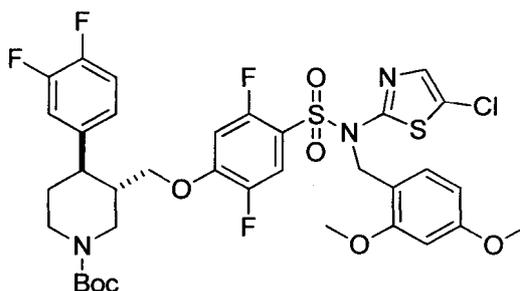
Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (preparado de acuerdo con Beaudoin, S. *et al.* documento de Patente WO 20101079443 A1), se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 42 % de rendimiento (0,25 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 732,7 (M + 1).

Ejemplo 30

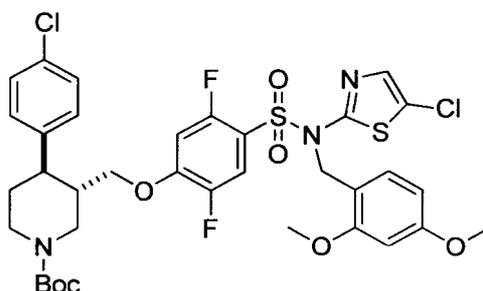
Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con *N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 69 % de rendimiento (1,09 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,47 (m, 2H), 7,28-6,94 (m, 4H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,49-6,30 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,49-4,12 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 7H), 3,64-3,55 (m, 1H), 2,92-2,60 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 1H), 185-1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 785,7 (M + 1).

Ejemplo 31

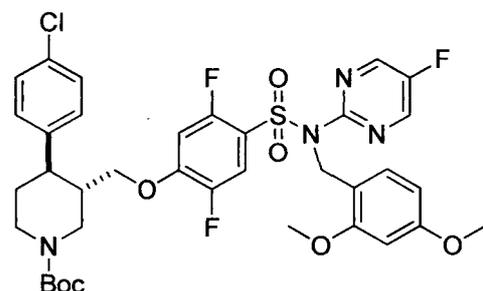
15 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con *N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente con un 41 % de rendimiento (0,30 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,52 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,49-6,35 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 7H), 3,64-3,59 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 32

30 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



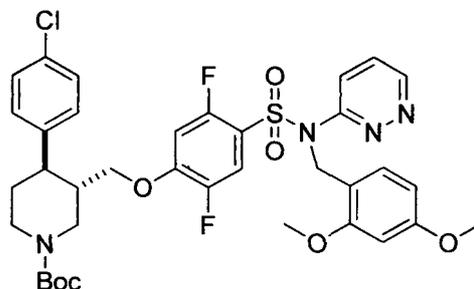
35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente con un 68 % de rendimiento (0,25 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,24-7,05 (m, 5H), 6,41-6,35 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,43-4,20 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 7H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,83-2,63 (m, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 762,9 (M + 1), 764,0 (M + 1).

45

Ejemplo 33

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridazin-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridazin-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente con un 70 % de rendimiento (0,25 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,94-8,93 (m, 1H), 7,60-7,35 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,42-6,29 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,44-4,22 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 8H), 2,84-2,64 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 745,0 (M + 1), 747,0 (M + 1).

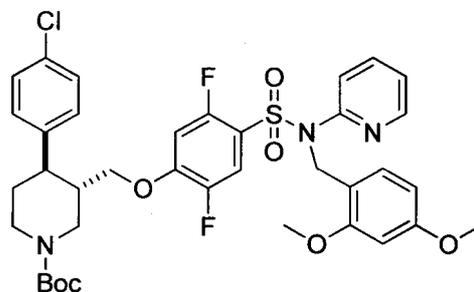
10

15

Ejemplo 34

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



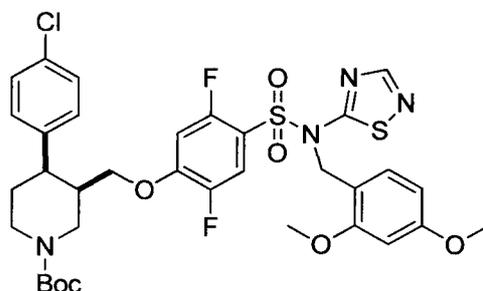
25

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(piridin-2-il)benzeno-sulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino con un 66 % de rendimiento (0,30 g): EM (ES+) *m/z* 744,0 (M + 1), 746,0 (M+1).

30

Ejemplo 35

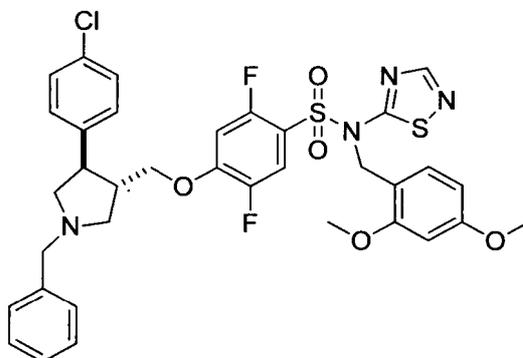
Síntesis de *cis*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *cis*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparado de acuerdo con Kozikowski, A. P. *et. al. J. Med. Chem.* 1998, 41, 1962), se obtuvo *cis*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 65 % de rendimiento (0,30 g): EM (ES+) *m/z* 750,9 (M + 1), 752,8 (M + 1).

Ejemplo 36

20 Síntesis de *trans*-4-((-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



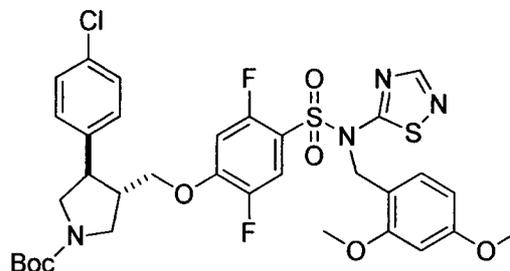
25 A una solución en agitación de (*trans*-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metanol (0,81 g, 2,7 mmol, preparado de acuerdo con Knust, Henner *et al.*; documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos, 2010/0210659) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,95 ml, 2,95 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos a -78 °C y se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (1,19 g, 2,69 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) a 0 °C, seguido de acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar

30 *trans*-4-((-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con un 59 % de rendimiento (1,15 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 726,8 (M + 1), 728,8 (M + 1).

Ejemplo 37

Síntesis de *trans*-3-(4-clorofenil)-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



A. A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (1,00 g, 2,9 mmol, preparado de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicado Estados Unidos n.º 2005/0176772) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió borohidruro de litio (solución 4 M en tetrahidrofurano, 2,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se añadió gota a gota metanol (0,25 ml, 8,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio saturado acuoso (10 ml) y acetato de etilo (30 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *trans*-3-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 35 % de rendimiento (0,32 g) en forma de un sólido incoloro : EM (ES+) *m/z* 311,8 (M+1), 313,8 (M+1).

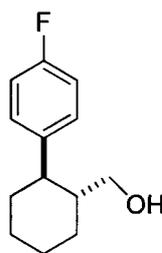
15

B. Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 35 y realizando variaciones no críticas para reemplazar (*trans*-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metanol con *trans*-3-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-(4-clorofenil)-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 95 % de rendimiento (0,51 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 736,8 (M + 1), 738,8 (M + 1).

20

Ejemplo 38

Síntesis de (*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol



30

A. A una suspensión de ácido (*E*)-3-(4-fluorofenil)acrílico (21,0 g, 125 mmol) en tolueno (90 ml) en una bomba de acero inoxidable se añadieron buta-1,3-dieno (40,0 g, 740 mmol) e hidroquinona (0,2 g). La mezcla de reacción se calentó a 260 °C durante 56 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (200 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (10-50 %) para proporcionar ácido *trans*-4'-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico en forma de un sólido incoloro con un 76 % de rendimiento (15,0 g): EM (ES-) *m/z* 219,3 (M - 1).

35

B. A una solución de ácido *trans*-4'-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (4,50 g, 20,4 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono activado al 5 % p/p (0,50 g) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm (101 kPa)) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar ácido *trans*-2-(4-fluorofenil)-ciclohexanocarboxílico con un 97 % de rendimiento (4,40 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES-) *m/z* 221,1 (M - 1).

40

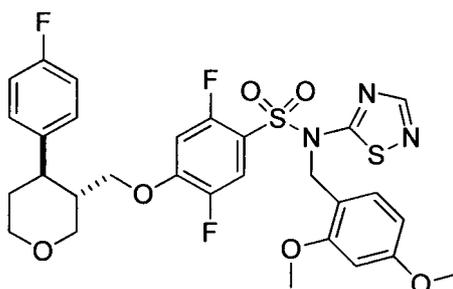
C. Una suspensión de ácido *trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico (4,40 g, 19,8 mmol), carbonato de cesio (6,52 g, 20,0 mmol) y sulfato de dimetilo (2,53 g, 20,0 mmol) en acetona (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadieron borohidruro de litio (solución 4 M en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 80,0 mmol) y

45

metanol (0,8 ml, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio saturado acuoso (20 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol en forma de un aceite incoloro con un 73 % de rendimiento (3,01 g): EM (ES+) m/z 208,8 (M+1).

Ejemplo 39

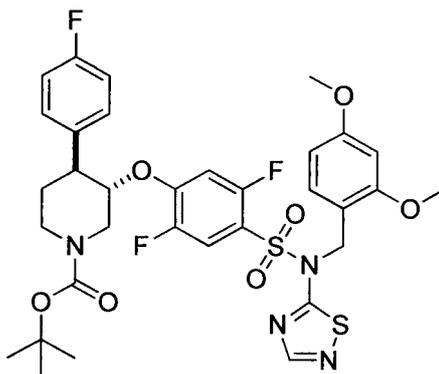
Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanol, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 35 % de rendimiento (0,34 g): EM (ES+) m/z 635,7 (M + 1), 637,8 (M + 1).

Ejemplo 40

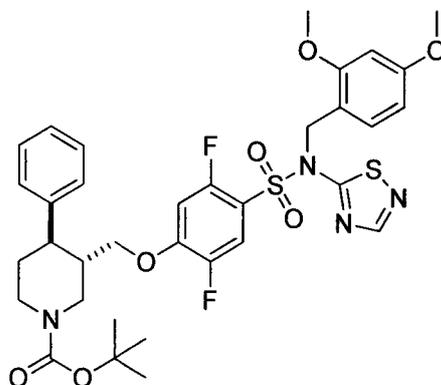
Síntesis de *trans*-3-(4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,05 g, 1,1 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (0,45 g, 1,0 mmol, preparado de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 56 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía para proporcionar *trans*-3-(4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 37 % de rendimiento (0,27 g): EM (ES+) m/z 721,4 (M + 1).

Ejemplo 41

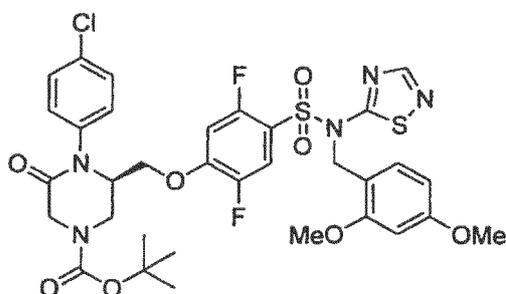
Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro con un 18 % de rendimiento (0,17 g): EM (ES+) m/z 716,9 (M+1).

Ejemplo 42 (Ejemplo de referencia)

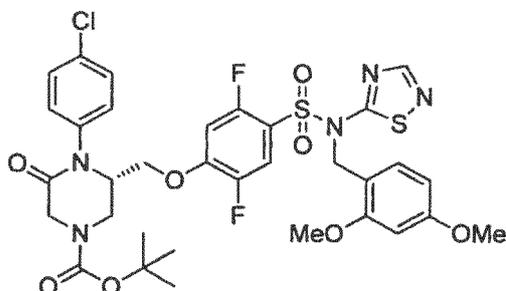
Síntesis de (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 22 % de rendimiento (0,21 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 1 H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,55-6,45 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 1 H), 6,22-6,18 (m, 1H), 5,20 (s a, 2H), 4,40-4,31 (m, 1 H), 4,10-3,88 (m, 4H), 3,78-3,53 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 43 (Ejemplo de referencia)

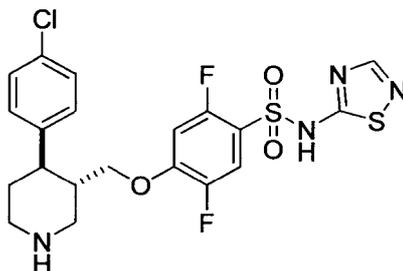
Síntesis de (S)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (S)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (S)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 61 % de rendimiento (0,76 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,59-7,41 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,52-6,45 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 6,24-6,18 (m, 1 H), 5,22 (s a, 2H), 4,43-4,30 (m, 1 H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,74-3,58 (m, 8H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 44

20 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

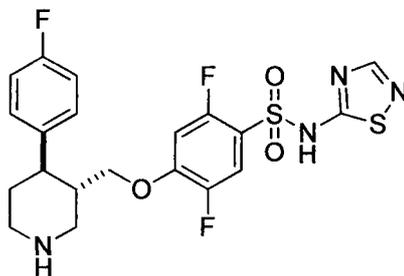


25 A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,70 g, 4,9 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 10 ml y se añadió metanol (50 ml), haciendo que se depositara un precipitado. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar. El residuo se purificó por trituración en metanol (20 ml), seguido de valoración en acetato de etilo (20 ml) para proporcionar 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 64 % de rendimiento (1,96 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s a, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,60-7,52 (m, 1 H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23-7,04 (m, 3H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 2H), 3,07-2,73 (m, 3H), 2,36-3,44 (m, 1 H), 1,92-1,65 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 500,8 (M + 1), 502,8 (M + 1).

35

Ejemplo 45

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



5

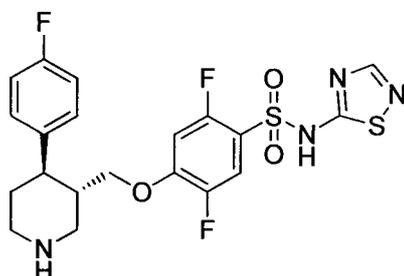
10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 90 % de rendimiento (0,50 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00-8,82 (m, 1 H), 8,80-8,65 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,27-7,02 (m, 5H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 2H), 3,07-2,73 (m, 3H), 2,47-2,42 (m, 1 H), 1,97-1,82 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 484,7 (M + 1).

15

Ejemplo 46

20

Síntesis de 2,5-difluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



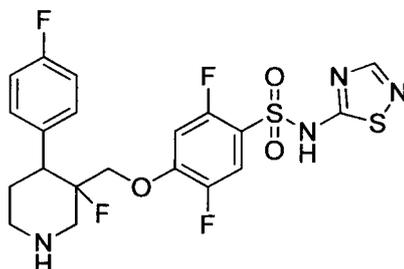
25

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con ((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 78 % de rendimiento (0,50 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00-8,82 (m, 1H), 8,80-8,65 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,27-7,02 (m, 5H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 2H), 3,07-2,73 (m, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 484,8 (M + 1).

35

Ejemplo 47

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



5

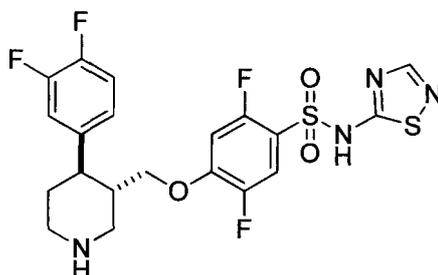
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 28 % de rendimiento (0,04 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 5H), 4,17-4,02 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,43-3,06 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 502,8 (M+1).

10

15

Ejemplo 48

20 Síntesis de 4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25

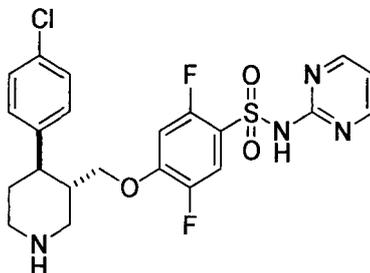
30

35

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(3,4-difluorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 73 % de rendimiento (0,52 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1 H), 7,03-6,86 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 2H), 3,02-2,75 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 502,8 (M + 1).

Ejemplo 49

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida

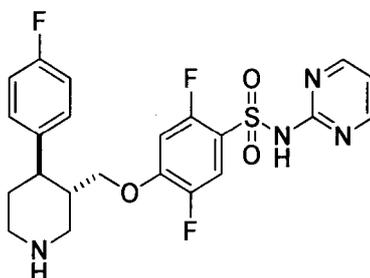


5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 28 % de rendimiento (0,09 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1 H), 8,41-8,45 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,07-7,97 (m, 2H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,03-2,72 (m, 3H), 2,51-2,68 (m, 1 H), 1,75-1,90 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 494,8 (M + 1), 496,8 (M + 1).

Ejemplo 50

20 Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida

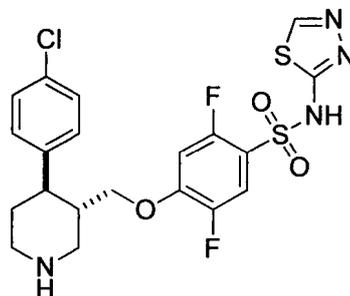


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 33 % de rendimiento (0,09 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81-8,42 (m, 4H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,25-6,99 (m, 6H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,53-3,30 (m, 2H), 3,07-2,72 (m, 3H), 2,51-2,68 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 478,9 (M + 1).

30

Ejemplo 51

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

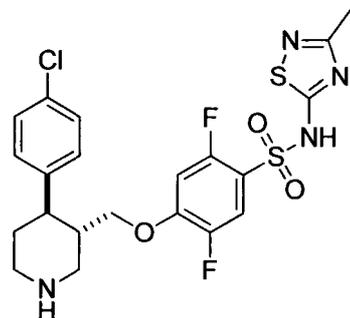


5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 50 % de rendimiento (0,05 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05-8,57 (m, 3H), 7,44-7,28 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,86-3,66 (m, 2H), 3,55-3,29 (m, 3H), 3,07-2,75 (m, 3H), 1,96-1,77 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 500,9 (M + 1), 502,9 (M + 1).

Ejemplo 52

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 44 % de rendimiento (0,057 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01-8,53 (m, 2H), 7,63-7,06 (m, 6H), 3,89-3,31 (m, 5H), 3,10-2,77 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 514,8 (M + 1), 516,8 (M + 1).

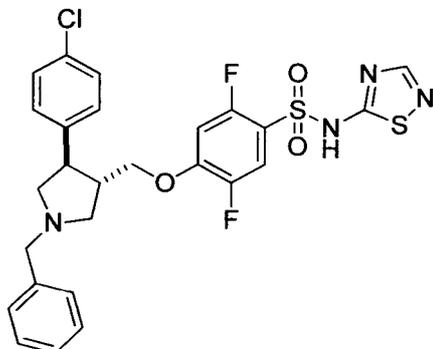
Ejemplo 53

Síntesis

4-((*trans*-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

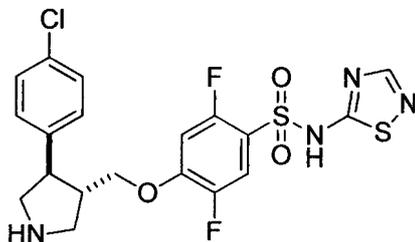
de

5



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-((-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida, se obtuvo 4-((*trans*-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 39 % de rendimiento (0,36 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65-7,15 (m, 11H), 4,46 (s, 2H), 4,21-4,00 (m, 2H), 3,81-3,61 (m, 2H), 3,52-3,21 (m, 3H), 3,10-2,85 (m, 1 H); EM (ES+) *m/z* 576,8 (M + 1), 578,8 (M + 1).

15

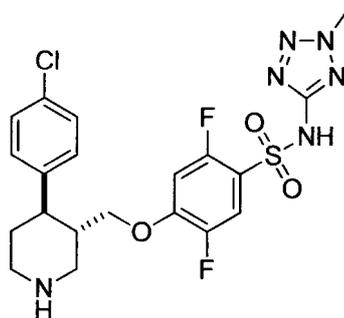
Ejemplo 5420 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-(4-clorofenil)-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y para reemplazar ácido trifluoroacético con bromuro de hidrógeno al 30 % p/v en ácido acético, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de bromhidrato con un 71 % de rendimiento (0,057 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31-8,92 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,49-7,23 (m, 5H), 4,21-3,99 (m, 1H), 3,76-3,49 (m, 3H), 3,35-3,05 (m, 3H), 2,93-2,65 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 486,8 (M + 1), 488,8 (M + 1).

35

Ejemplo 55

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida



5

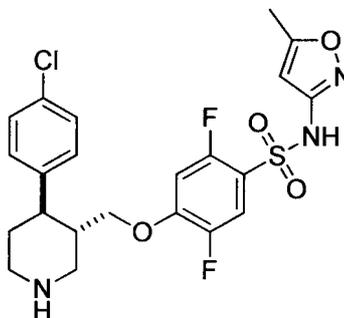
10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 71 % de rendimiento (0,13 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 2H), 7,56-7,45 (m, 1 H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,89-6,77 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84-3,64 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1 H), 3,11-2,78 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1 H), 2,01-1,84 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 498,9 (M + 1), 500,9 (M + 1).

15

Ejemplo 56

20

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida

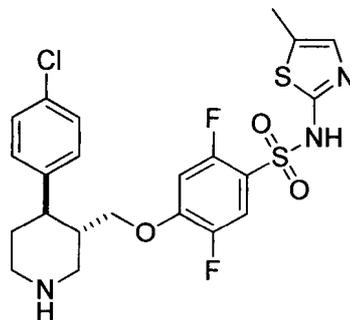


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 80 % de rendimiento (0,18 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,91-6,80 (m, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,84-3,63 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,06-2,76 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 497,8 (M + 1), 499,8 (M + 1).

30

Ejemplo 57

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzenosulfonamida



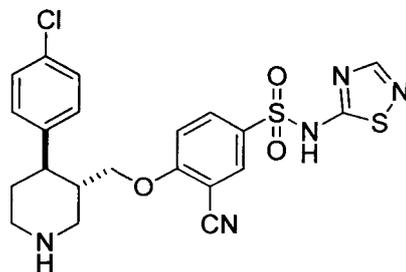
5

Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-metiltiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro en rendimiento del 71 % (0,14 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O) δ 7,47-7,28 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,92-6,80 (m, 1 H), 6,67-6,59 (m, 1 H), 3,81-3,59 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 2H), 2,98-2,64 (m, 3H), 2,41-2,22 (m, 1 H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,66 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 513,8 (M + 1), 515,8 (M+1).

15

Ejemplo 58

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



20

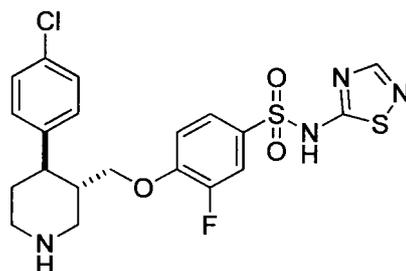
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 47 % de rendimiento (0,016 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75-8,45 (m, 2H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1 H), 3,98-3,70 (m, 2H), 3,63-3,35 (m, 3H), 3,09-2,76 (m, 3H), 2,04-1,76 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 489,8 (M + 1), 491,8 (M + 1).

30

Ejemplo 59

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

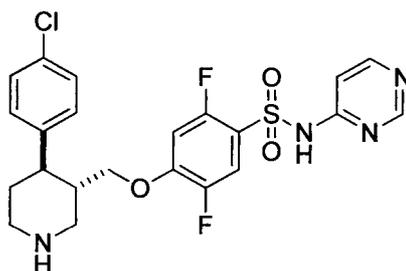
35



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 31 % de rendimiento (0,051 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70-8,50 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,33 (m, 4H), 7,30-7,14 (m, 2H), 7,03-6,88 (m, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,61-3,26 (m, 2H), 3,10-2,77 (m, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 482,8 (M + 1), 484,8 (M + 1).

10 Ejemplo 60

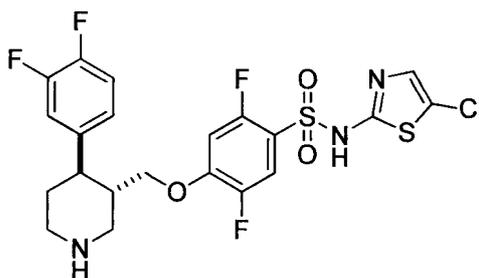
Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-4-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 68 % de rendimiento (0,12 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,85 (m, 1H), 7,62-7,11 (m, 5H), 6,96-6,76 (m, 1H), 6,63-6,42 (m, 1H), 3,92-3,45 (m, 4H), 3,11-2,71 (m, 3H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 494,9 (M + 1), 496,9 (M + 1).

25 Ejemplo 61

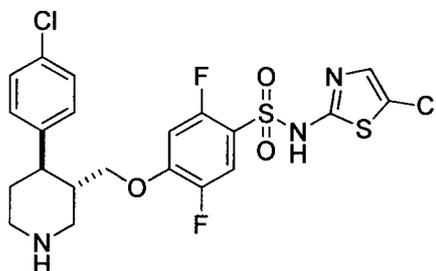
30 Síntesis de *N*-(5-clorotiazol-2-il)-4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *N*-(5-clorotiazol-2-il)-4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 40 % de rendimiento (0,17 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00-8,54 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,25-7,08 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,01-2,75 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 535,7 (M + 1).

Ejemplo 62

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(5-clorotiazol-2-il)-2,5-difluorobencenosulfonamida



5

Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(5-clorotiazol-2-il)-2,5-difluorobencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 46 % de rendimiento (0,095 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,49-6,44 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H); EM (ES-) *m/z* 531,6 (M - 1), 533,6 (M - 1).

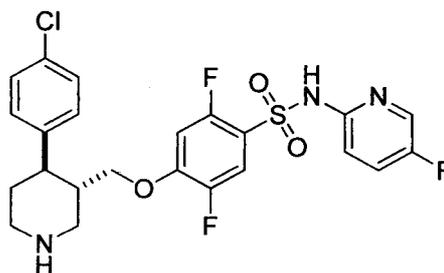
10

15

Ejemplo 63

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida

20



25

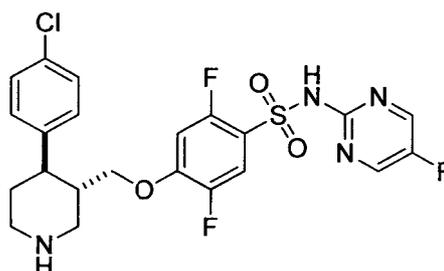
30

Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-(5-fluoropiridin-2-il)-*N*-(metoximetil)sulfamoil)-fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 49 % de rendimiento (0,03 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,44-6,39 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,31-2,04 (m, 2H); EM (ES-) *m/z* 509,7 (M - 1), 511,8 (M - 1).

35

Ejemplo 64

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida

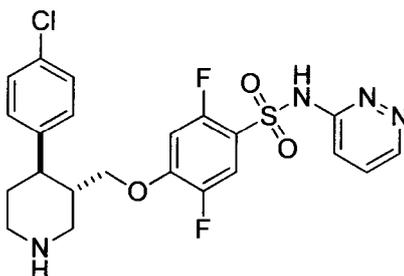


40

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 39 % de rendimiento (0,065 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,91-8,86 (m, 1 H), 8,68-8,61 (m, 3H), 7,75-7,70 (m, 1 H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 3H), 2,49-2,44 (m, 1 H), 1,92-1,90 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 512,9 (M + 1), 514,9 (M + 1).

Ejemplo 65

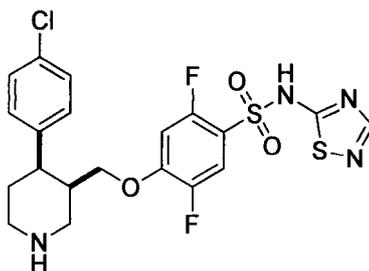
15 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridazin-3-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 65 % de rendimiento (0,09 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85-8,64 (m, 2H), 8,33-8,32 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 1 H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,03-2,77 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 494,8 (M + 1), 496,8 (M + 1).

Ejemplo 66

30 Síntesis de 4-((*cis*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

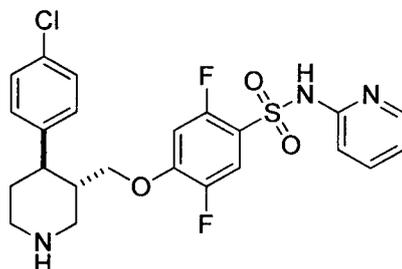


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *cis*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*cis*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 78 % de rendimiento (0,13 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08-8,48 (m, 3H), 7,59-7,71 (m, 6H), 4,42-4,25 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,50-3,06 (m, 5H), 2,71-2,68 (m, 1 H), 2,21-2,08 (m, 1 H), 1,92-1,87 (m, 1 H); EM (ES-) *m/z* 498,6 (M - 1), 500,5 (M-1).

45

Ejemplo 67

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)bencenosulfonamida

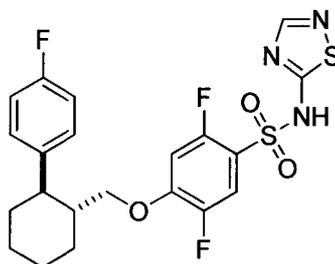


5

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar
 10 *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-
 1-carboxilato de *tert*-butilo con
 10 *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(piridin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-metil)piperidina-1-carbo-
 xilato de *tert*-butilo, se obtuvo
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)bencenosulfonamida en forma de la
 correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 17 % de rendimiento (0,033 g) en forma de un sólido incoloro:
 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s a, 1 H), 8,61 (s a, 1 H), 7,89 (s a, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H),
 7,35-7,30 (m, 2H), 7,18-6,99 (m, 4H), 6,83-6,79 (m, 1 H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,08-2,77 (m, 3H),
 2,49-2,44 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 493,4 (M + 1), 495,3 (M + 1).

Ejemplo 68

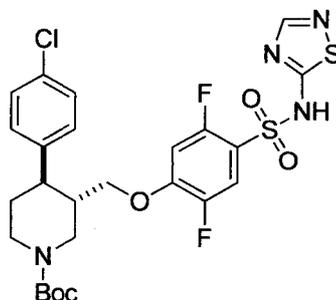
20 Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25 A una solución de (*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol (0,113 g, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió
bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 0,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se
 enfrió a -78 °C y se añadió una solución de
 30 *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,233 g, 0,50 mmol, preparada de
 acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443) en tetrahidrofurano (5 ml) a
 la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió cloruro de
 30 amonio acuoso saturado (2 ml) a 0 °C, seguido de acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución salina
 saturada (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó durante 5 h a
 temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo
 con un 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar
 35 2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un
 sólido de color blanquecino con un 17 % de rendimiento (0,041 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,71-7,51
 (m, 1 H), 7,32-6,85 (m, 4H), 6,51-6,34 (m, 1H), 3,80-3,35 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,10-1,13 (m, 10H); EM (ES+) *m/z*
 483,9 (M + 1).

Ejemplo 69

Síntesis

trans-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilatode
de5 *tert*-butilo

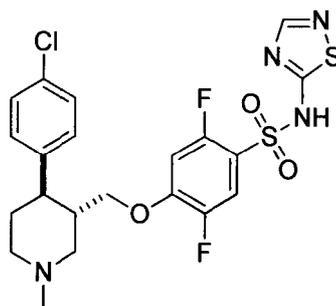
10 A una suspensión en agitación de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,085 g, 0,17 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (24 μ l, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,037 g, 0,2 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con gradiente de un 0 a un 10 % de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con ácido cítrico acuoso al 7 % p/v y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *trans*-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 20 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,53-6,40 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 1 H), 4,33-4,16 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1 H), 2,92-2,63 (m, 3H), 2,20-2,01 (m, 1 H), 1,88-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); EM (ES⁺) *m/z* 622,8 (M + 23), 624,7 (M + 23).

Ejemplo 70

Síntesis

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

de



30 A una suspensión en agitación de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,11 g, 0,22 mmol) en diclorometano (7 ml) y metanol (4 ml) se añadió formaldehído acuoso al 37 % p/v (0,09 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,24 g, 1,15 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 40 ml) y solución salina saturada (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético incolora (0,009 g, 8 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O) δ 8,41 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 1 H), 4,17-4,08 (m, 1 H), 3,91-3,80 (m, 1 H), 3,79-3,59 (m, 3H), 3,19-3,00 (m, 2H), 2,95-2,74 (m, 4H), 2,04-1,86 (m, 2H); EM (ES⁺) *m/z* 514,7 (M + 1), 516,7 (M + 1).

45

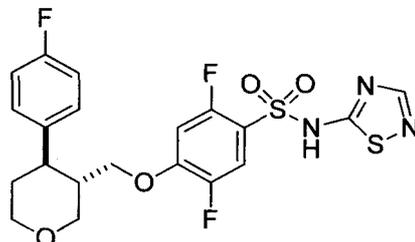
Ejemplo 71

Síntesis

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

de

5



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida, se obtuvo en forma de un sólido incoloro con un 32 % de rendimiento (0,084 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12-7,99 (m, 1 H), 7,72-7,59 (m, 1 H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,07-6,89 (m, 2H), 6,54-6,37 (m, 1 H), 4,35-4,00 (m, 2H), 3,84-3,37 (m, 4H), 2,88-2,69 (m, 1H), 2,41-2,17 (m, 1H), 2,05-1,69 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 485,9 (M + 1).

15

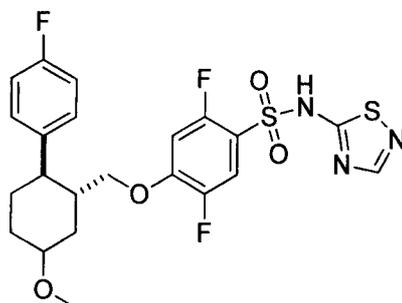
Ejemplo 72

Síntesis

2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

de

20



25 Una solución de *trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metanol (0,48 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con *bis*(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,0 ml, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (0,89 g, 2,0 mmol, preparada de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (2 ml) a 0 °C, seguido de acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución salina saturada (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 5 % metanol en diclorometano para proporcionar

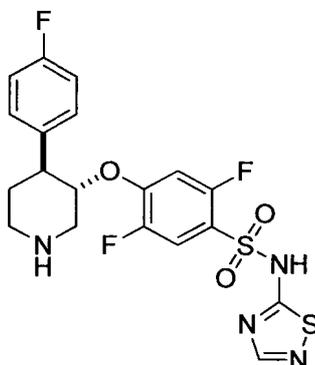
30

35 2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino con un 17 % de rendimiento (0,17 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47(s, 1H), 7,61-7,48 (m, 1 H), 7,21-6,96 (m, 5H), 3,80-3,42 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,23-1,62 (m, 4H), 1,55-1,36 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 514,0 (M+1).

40

Ejemplo 73

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)oxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



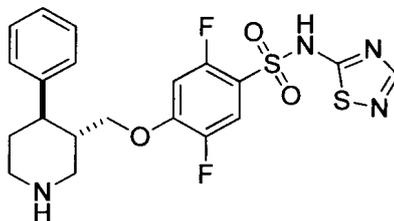
5

Una solución
3-(4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilat
o de *tert*-butilo (0,27 g, 0,38 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La
mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar
2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)oxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la
correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 28 % de rendimiento (0,047 g) en forma de un sólido incoloro:
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,53-7,02 (m, 6H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,46-3,13
(m, 3H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 470,7 (M + 1).

15

Ejemplo 74

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



20

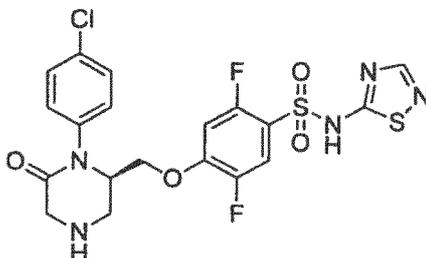
Seguindo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas
para reemplazar
trans-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-
1-carboxilato de *tert*-butilo con
trans-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxi-
lato de *tert*-butilo, se obtuvo
2,5-difluoro-4-((*trans*-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido
incoloro con un 34 % de rendimiento (0,03 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95-8,71 (m, 2H), 8,47 (s, 1H),
7,63-7,53 (m, 1 H), 7,36-7,07 (m, 6H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H),
1,97-1,85 (m, 2H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76,6 (s), -113,2 (d, *J* = 15 Hz), -141,0 (d, *J* = 15 Hz); EM (ES+) *m/z*
466,9 (M + 1).

30

Ejemplo 75 (Ejemplo de referencia)

35

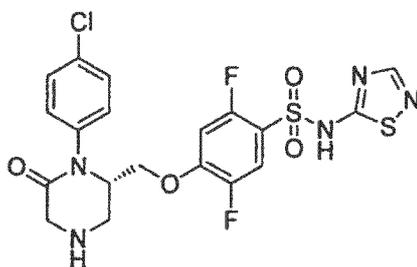
Síntesis de (*R*)-4-((1-(4-clorofenil)-6-oxopiperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(pirimidin-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (R)-4-((1-(4-clorofenil)-6-oxopiperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida después de la purificación por HPLC preparativa en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 48 % de rendimiento (0,08 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s a, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1 H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 4,55-4,43 (s a, 1H), 4,19-3,75 (m, 5H), 3,57-3,49 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 515,7 (M+1), 517,7 (M+1).

Ejemplo 76 (Ejemplo De Referencia)

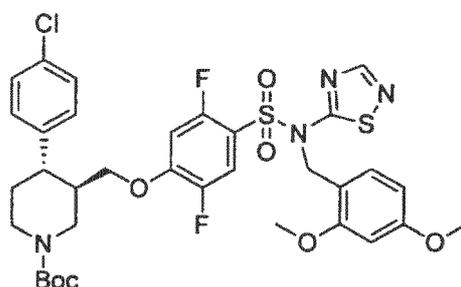
15 Síntesis de (S)-4-((1-(4-clorofenil)-6-oxopiperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (S)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (S)-4-((1-(4-clorofenil)-6-oxo-piperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 99 % de rendimiento (0,61 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 4,51 (s a, 1 H), 4,19-3,75 (m, 5H), 3,57-3,49 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 515,7, 517,7 (M + 1).

30 Ejemplo 77.1

Síntesis de (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

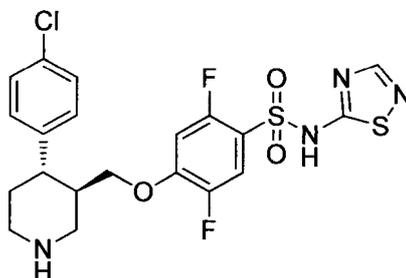


40 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 65 % de rendimiento (0,90 g): EM (ES+) *m/z* 751,0, 753,0 (M+1).

45

Ejemplo 77

Síntesis de 4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



5

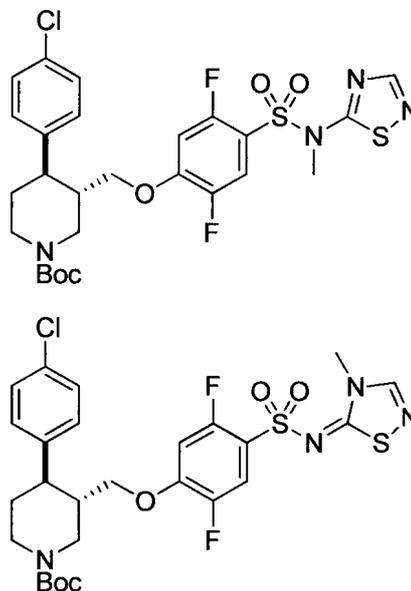
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 25 % de rendimiento (0,14 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81-8,75 (m, 1H), 8,56-8,47 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,55-3,38 (m, 2H), 3,03-2,81 (m, 3H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 501,0, 503,0 (M + 1).

15

Ejemplo 78.1

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-((*E*)-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iliden)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



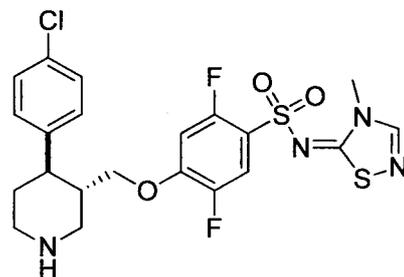
Etapa A: a una mezcla en agitación de la sal de ácido trifluoroacético de 4-('(*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,3 g, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió trietilamina (0,14 ml, 0,98 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,11 g, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 2 % a un 10 % de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar *trans*-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 92 % de rendimiento (0,27 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 600,7, 602,7 (M+1).

35

Etapa B: a una solución en agitación de *trans*-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,27 g, 0,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (0,146 g, 0,45 mmol), seguido de yodometano (0,042 ml, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y se añadió una cantidad adicional de yodometano (0,028 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 30 % a un 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 22 % de rendimiento (0,06 g) en forma de un sólido incoloro y *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-((*E*)-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-iliden)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 65 % de rendimiento (0,18 g) en forma de un sólido incoloro. Datos analíticos para *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21-8,16 (m, 1H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,57-6,45 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 4,35-4,14 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 2,93-2,60 (m, 3H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 614,7, 616,8 (M+1). Datos analíticos para *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92-7,85 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,53-6,40 (m, 1H), 4,54-4,15 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,67-3,46 (m, 4H), 2,98-2,62 (m, 3H), 2,20-1,98 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 2H), 1,58-1,28 (m, 9H); EM (ES+) *m/z* 514,8, 516,8 (M+1).

Ejemplo 78

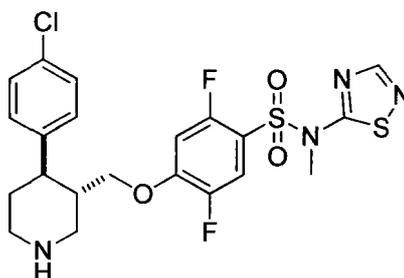
Síntesis de *(E)*-4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-iliden)benzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-((*E*)-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-iliden)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *(E)*-4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-iliden)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 79 % de rendimiento (0,11 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 2H), 8,64-8,54 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,30-7,09 (m, 3H), 3,92-3,69 (m, 2H), 3,61-3,38 (m, 6H), 3,12-2,77 (m, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H); (ES+) *m/z* 514,9, 516,9 (M + 1).

Ejemplo 79

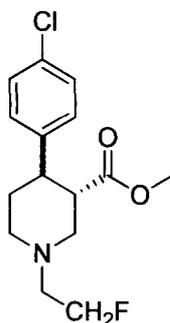
Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 57 % de rendimiento (0,026 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,57-6,46 (m, 1H), 3,84-3,45 (m, 7H), 3,17-2,96 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H); (ES+) *m/z* 515,0, 516,9 (M+1).

Ejemplo 80.1

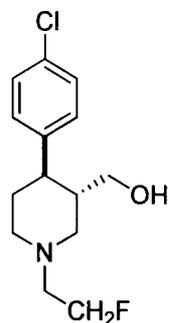
Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo (0,61 g, 2,38 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,83 ml, 4,77 mmol), seguido de 1-yodo-2-fluoroetano (0,38 ml, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55-60 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-yodo-2-fluoroetano (0,19 ml, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55-60 °C durante 72 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. Este procedimiento se repitió una vez a una escala de 1,18 mmol. Los residuos se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna (gradiente de un 30 % a un 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo con un 80 % de rendimiento (0,85 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 300,0 (M + 1), 302,0 (M + 1).

Ejemplo 80.2

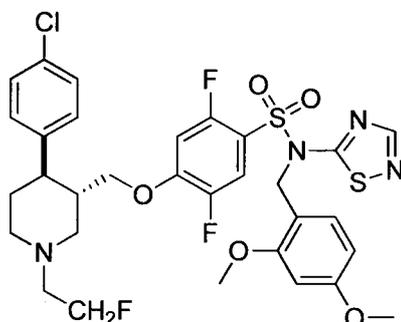
Síntesis de (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metanol



Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metanol con un 35 % de rendimiento (0,27 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 272,1, 274,1 (M+1).

Ejemplo 80.3

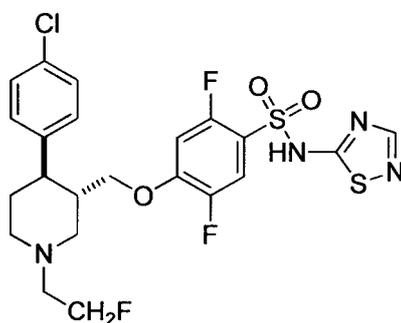
Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metanol, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 33 % de rendimiento (0,23 g): EM (ES-) m/z 695,6 (M - 1).

Ejemplo 80

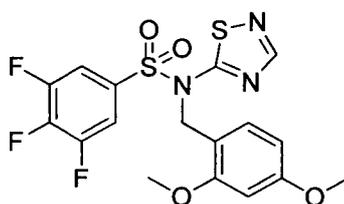
Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 62 % de rendimiento (0,11 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,94-4,70 (m, 2H), 3,93-3,41 (m, 7H), 3,14-2,88 (m, 2H), 2,89-2,68 (m, 1H), 2,09-1,84 (m, 2H); (ES+) m/z 546,8, 548,8 (M + 1).

Ejemplo 81.1

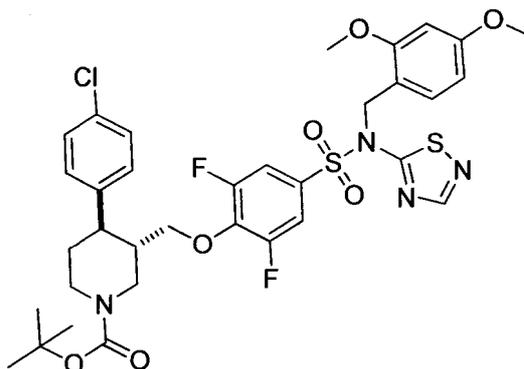
35 Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il) bencenosulfonamida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 8 y realizando variaciones no críticas para reemplazar cloruro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-sulfonilo con cloruro de 3,4,5-trifluorobenceno-1-sulfonilo y para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (preparada de acuerdo con el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2010/079443), se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 53 % de rendimiento (3,10 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,28 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,39-6,32 (m, 1 H), 6,29-6,24 (m, 1 H), 5,27 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

10 Ejemplo 81.2

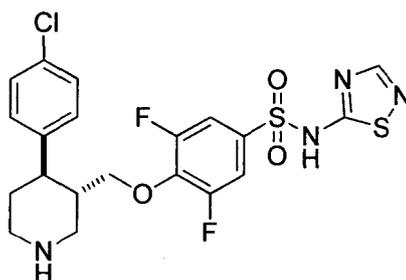
Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-3,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 33 % de rendimiento (0,20 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,44-7,05 (m, 7H), 6,39-6,31 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1 H), 5,3-5,21 (m, 2H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,84-3,62 (m, 8H), 2,95-2,62 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 9H).

25 Ejemplo 81

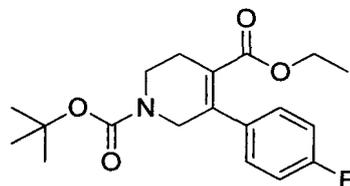
Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 88 % de rendimiento (0,15 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86-8,50 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,53-7,13 (m, 6H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 500,8, 502,9 (*M* + 1).

Ejemplo 82.1

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo



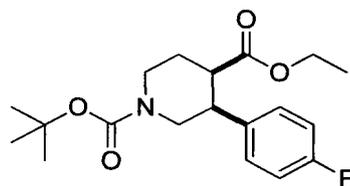
5

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5.2 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo (preparado de acuerdo con los métodos que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2007/015162), se obtuvo 3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo con rendimiento cuantitativo (1,05 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido: EM (ES+) *m/z* 350,1 (M+1).

Ejemplo 82.2

15

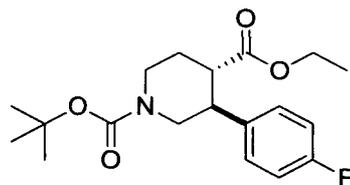
Síntesis de *cis*-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5.3 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con 3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo, se obtuvo *cis*-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo con un 87 % de rendimiento (0,9 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido: EM (ES+) *m/z* 352,0 (M+1).

Ejemplo 82.3

Síntesis de *trans*-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo



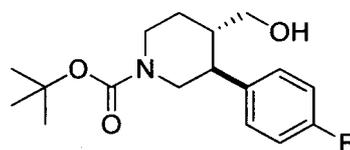
30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5.4 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *cis*-4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo con *cis*-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo, y para reemplazar metóxido sódico en metanol con etóxido sódico en etanol, se obtuvo *trans*-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo en forma de un aceite de color amarillo con un 51 % de rendimiento (0,46 g): EM (ES+) *m/z* 352,1 (M+1).

35

Ejemplo 82.4

Síntesis de *trans*-3-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

40



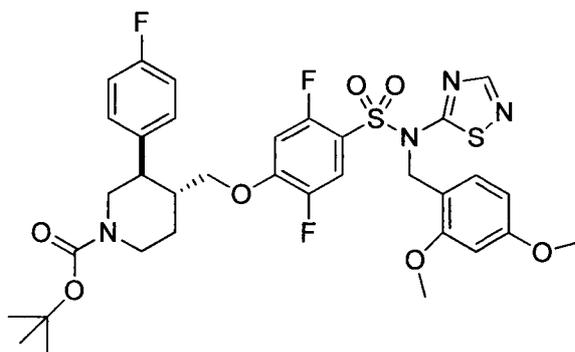
Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con

trans-3-(4-fluorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo, se obtuvo *trans*-3-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 72 % de rendimiento (0,29 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 210,1 (M - 99).

5 Ejemplo 82.5

Síntesis de *trans*-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10

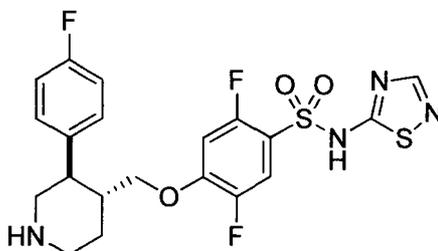


Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-3-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *trans*-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 33 % de rendimiento (0,19 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 734,9 (M + 1).

15

20 Ejemplo 82

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25

Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-4-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-3-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 52 % de rendimiento (0,066 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,01-6,90 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,31-2,88 (m, 5H); 2,41-2,25 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 1H); (ES+) *m/z* 485,1 (M+1).

30

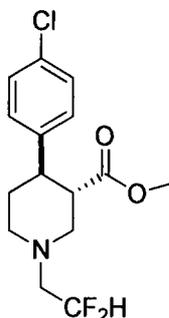
35

Aunque no es un compuesto de fórmula (I), el compuesto del Ejemplo 82 y los compuestos intermedios identificados en los Ejemplos 82.1 a 82.5, y las sales de los mismos representan compuestos de la invención.

40

Ejemplo 83.1

Síntesis de (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo



5

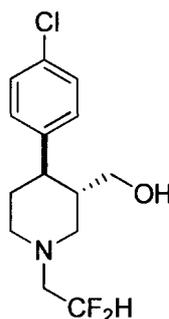
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 80.1, realizando variaciones no críticas para reemplazar 1-yodo-2-fluoroetano con 1-yodo-2,2-difluoroetano, se obtuvo (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo con un 57 % de rendimiento (0,71 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 318,1 (M + 1), 320,1 (M + 1).

10

Ejemplo 83.2

Síntesis de (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metanol

15



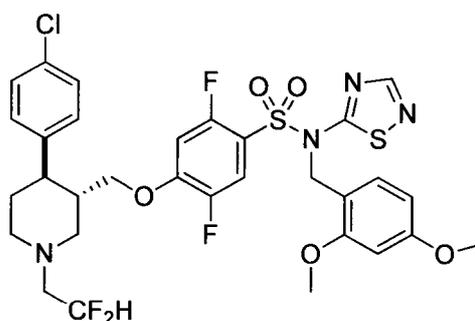
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metanol con un 80 % de rendimiento (0,51 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 290,1 (M + 1), 292,1 (M + 1).

25

Ejemplo 83.3

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



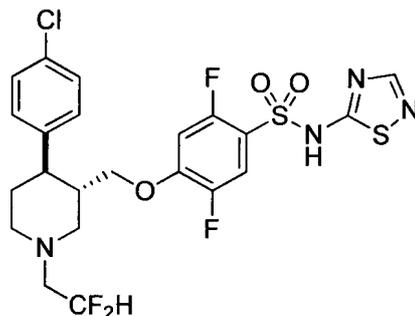
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metanol, se obtuvo

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 20 % de rendimiento (0,25 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 714,9 (M + 1).

5 Ejemplo 83

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



10

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 7 % de rendimiento (0,02 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O) δ 8,43 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 1H), 6,70-6,27 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,77-3,55 (m, 6H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 2H); (ES+) m/z 564,9 (M + 1), 566,9 (M + 1).

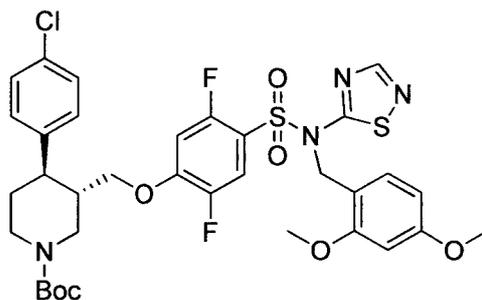
15

20

Ejemplo 84.1

Síntesis de (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



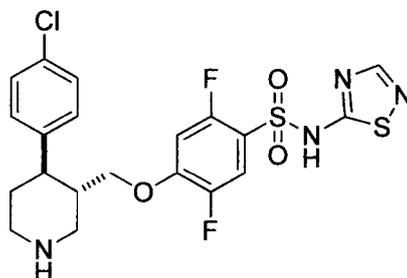
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 43 % de rendimiento (0,45 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 750,9 (M + 1), 752,9 (M+1).

35

Ejemplo 84

Síntesis de 4-(((3S,4R)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



5

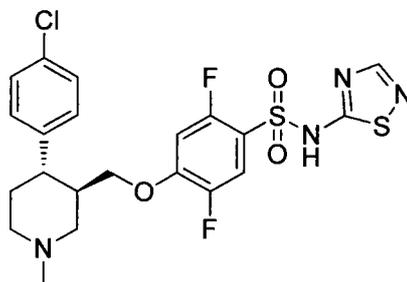
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-(((3S,4R)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 92 % de rendimiento (0,29 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88-8,63 (m, 2H), 8,39 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 500,8, 502,8 (M+1).

10

15

Ejemplo 85

20 Síntesis de 4-(((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida de



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 70 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 4-(((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con 4-(((3R,4S)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida, se obtuvo 4-(((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 56 % de rendimiento (0,03 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1 H), 1,95-1,89 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 514,9 (M+1), 516,9 (M+1).

30

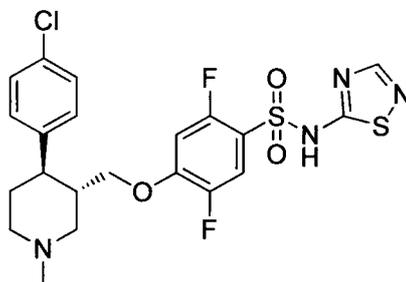
Ejemplo 86

Síntesis

4-(((3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

de

5

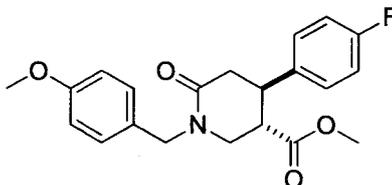


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 70 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con 4-(((3S,4R)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida, se obtuvo 4-(((3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 57 % de rendimiento (0,04 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 3,82-3,48 (m, 4H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 514,8 (M + 1), 516,7 (M + 1).

15

Ejemplo 87.1Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo

20



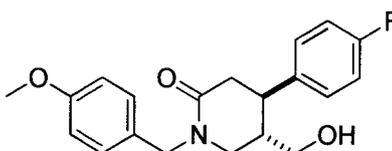
25 A una solución en agitación de *trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,0 mmol, preparado de acuerdo con Sugi, Kiyoshi *et al.*; documento de Solicitud de Patente Europea, 1384720, 28 de enero 2004) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (50 ml) se añadió hidruro sódico (0,21 g, 5,2 mmol, dispersión al 60 % p/p en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bromuro de *p*-metoxibencilo (0,7 ml, 4,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió cloruro de amonio saturado (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40 %-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite transparente con un 60 % de rendimiento (0,9 g): EM (ES+) *m/z* 372,2 (M + 1).

25

30

Ejemplo 87.2Síntesis de *trans*-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona

35



40

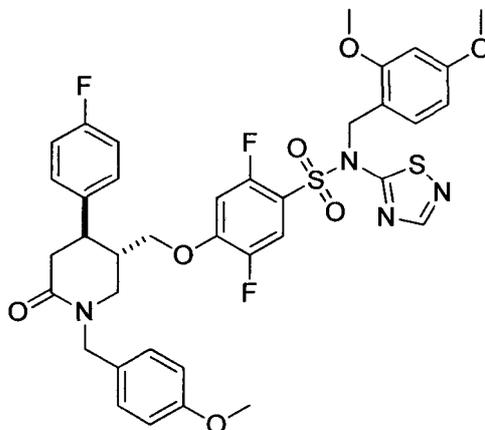
45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo *trans*-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona con un 63 % de rendimiento (0,35 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 344,1 (M + 1).

45

Ejemplo 87.3

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

5

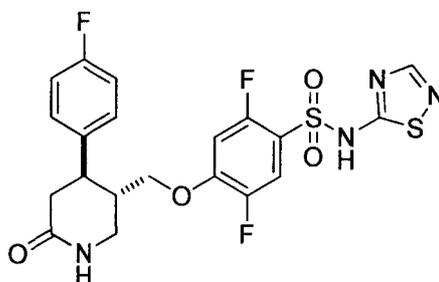


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino con un 60 % de rendimiento (0,35 g): EM (ES+) m/z 769,0 (M+1).

Ejemplo 87

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida de

20

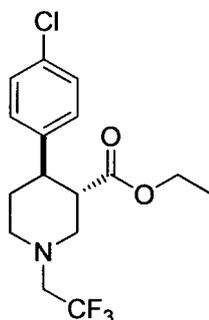


25 Una mezcla de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,16 g, 0,21 mmol), anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo. El sólido se filtró y se lavó con metanol y agua para proporcionar 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 48 % de rendimiento (0,05 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,35-7,09 (m, 5H), 3,90-3,76 (m, 2H), 3,39-3,04 (m, 3H), 2,50-2,31 (m, 3H); EM (ES+) m/z 498,7 (M + 1).

30

Ejemplo 88.1

Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato de etilo



5

Etapa A: a una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (1,49 g, 4,05 mmol) en cloruro de metileno (90 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-3-carboxilato de etilo con rendimiento cuantitativo (1,08 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z 268,1 (M + 1), 270,1 (M + 1).

10

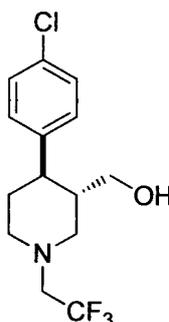
Etapa B: a una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-3-carboxilato de etilo (1,08 g, 4,05 mmol) en acetona (20 ml) se añadió trietilamina (2,8 ml, 20,3 mmol), seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,7 ml, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato de etilo con rendimiento cuantitativo (1,42 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 350,0 (M + 1), 352,0 (M + 1).

20

Ejemplo 88.2

25

Síntesis de (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metanol

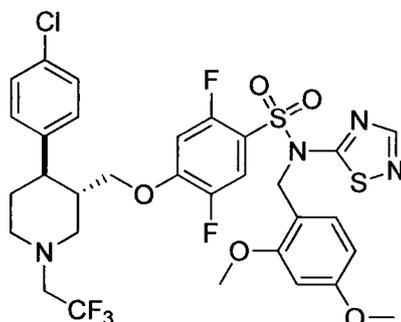


Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato de etilo, se obtuvo (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metanol con un 73 % de rendimiento (0,91 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 308,1 (M + 1), 310,1 (M + 1).

35

Ejemplo 88.3

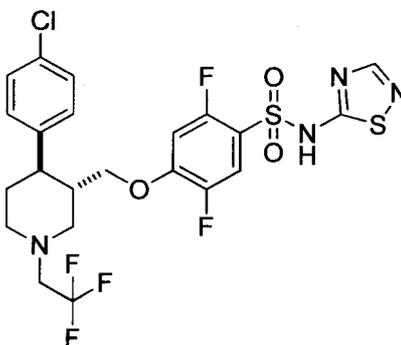
Síntesis de
 5 *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con (*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metanol, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 20 % de rendimiento (0,22 g): EM (ES+) *m/z* 732,8 (M + 1), 734,8 (M + 1).

Ejemplo 88

Síntesis de
 20 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 14 % de rendimiento (0,011 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O) δ 8,48 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 4H), 7,13-7,01 (m, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,41-3,14 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 1 H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1 H), 1,84-1,64 (m, 2H); (ES+) *m/z* 582,8 (M + 1), 584,8 (M + 1).

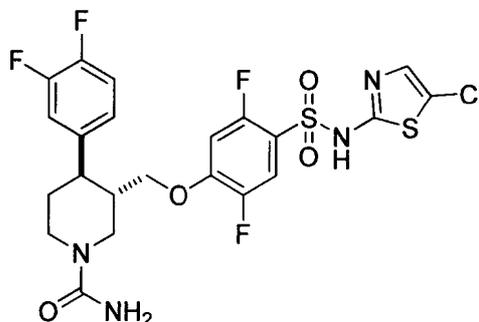
Ejemplo 89

Síntesis

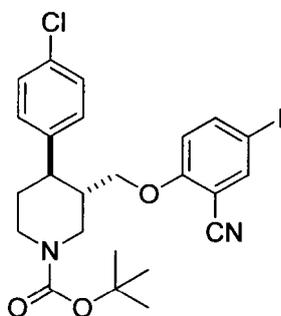
trans-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida

de

5



A una solución en agitación de *N*-(5-clorotiazol-2-il)-4-(*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobencenosulfonamida (0,47 g, 0,72 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) e isocianato de trietilililo (0,2 ml, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se añadió ácido clorhídrico al 5 % (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución salina saturada y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1 % de metanol en diclorometano) para proporcionar *trans*-3-((4-(*N*-(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida con un 40 % de rendimiento (0,17 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s a, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,41-7,24 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 3H), 2,03-2,17 (m, 1 H), 1,72-1,54 (m, 2H); (ES+) *m/z* 578,7 (M + 1), 580,7 (M+1).

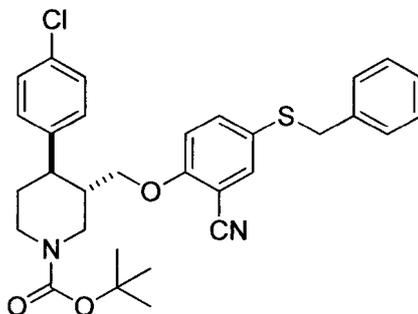
Ejemplo 90.1Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-yodofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,20 g, 6,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se añadió hidruro sódico (0,35 g, 8,8 mmol, dispersión al 60 % p/p en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (1,83 g, 7,40 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cloruro de amonio saturado (50 ml), seguido de acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente del 5 %-50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-yodofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 88 % de rendimiento (3,30 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 552,8 (M + 1), 554,8 (M + 1).

35

Ejemplo 90.2

Síntesis *trans*-3-((4-(benciltio)-2-cianofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5

Una mezcla *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-yodofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,66 g, 3,00 mmol), bencilmercaptano (0,37 g, 3,00 mmol), yoduro de cobre(I) (0,03 g, 0,15 mmol), etilenglicol (0,37 g, 6,00 mmol) y carbonato potásico (0,83 g, 6,00 mmol) en 2-propanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h, se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso al 25 % y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 5 % a un 50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener *trans*-3-((4-(benciltio)-2-cianofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 42 % de rendimiento (0,70 g): EM (ES+) *m/z* 548,9 (M + 1), 550,9 (M + 1).

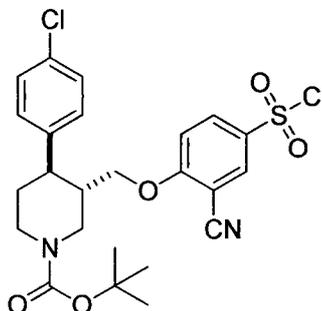
10

15

Ejemplo 90.3

Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



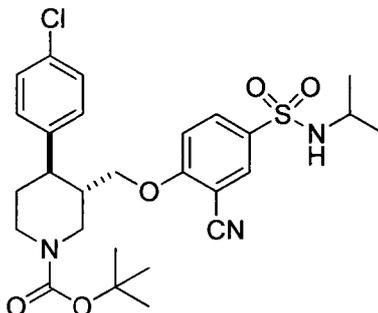
25

30

A una mezcla *trans*-3-((4-(benciltio)-2-cianofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,70 g, 1,27 mmol) en acetonitrilo (25 ml), ácido acético (1 ml) y agua (0,6 ml) se añadió lentamente 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (1,00 g, 5,10 mmol) a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió agua enfriada en hielo y la mezcla se extrajo con dietil éter (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en hexanos para obtener *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido gomoso de color amarillo claro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 90.4

Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-isopropilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



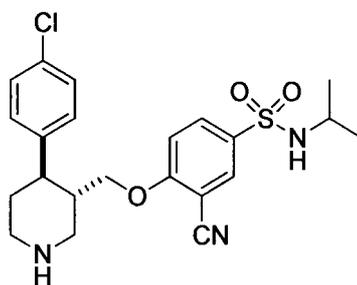
35

5 A una solución de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,36 g, 0,69 mmol), piridina (0,22 ml, 2,74 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió isopropilamina (0,50 g, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, cloruro de amonio acuoso al 25 % y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 5 % a un 60 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener

10 *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 19 % de rendimiento (0,07 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 2,3 Hz, 8,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 3H), 2,15-2,09 (m, 1 H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); EM (ES+) *m/z* 547,9 (M + 1), 549,8 (M + 1).

Ejemplo 90

15 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-isopropilbencenosulfonamida

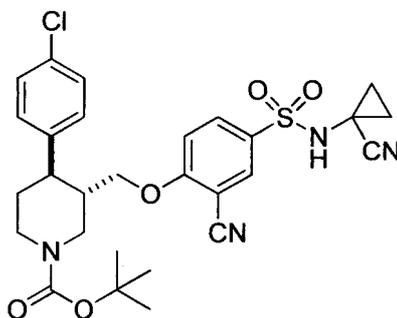


20 A una solución en agitación de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 0 % a un 15 % de metanol en diclorometano) para obtener

25 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-isopropilbencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 61 % de rendimiento (0,04 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (s a, 2H), 8,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 2,3 Hz, 8,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,00-3,96 (m, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,62-3,57 (m, 1 H), 3,45-3,40 (m, 1 H), 3,27-3,16 (m, 1 H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); EM (ES+) *m/z* 447,8 (M + 1), 449,8 (M + 1).

30 Ejemplo 91.1

Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(1-cianociclopropil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

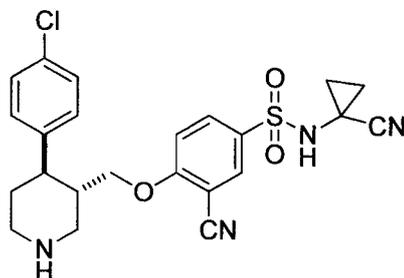


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90.4 y realizando variaciones no críticas para reemplazar isopropilamina con 1-aminociclopropanocarbonitrilo, se obtuvo

40 *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(1-cianociclopropil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 18 % de rendimiento (0,08 g) en forma de un aceite transparente: EM (ES+) *m/z* 592,9 (M + 1), 594,9 (M + 1).

Ejemplo 91

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1-cianociclopropil)bencenosulfonamida



5

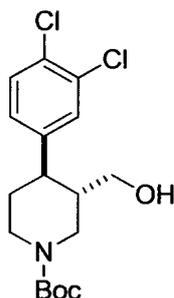
10

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(1-cianociclopropil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1-cianociclopropil)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 38 % de rendimiento (0,03 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14-8,13 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,00-7,98 (m, 1 H), 7,37-7,22 (m, 5H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 470,8 (M + 1), 472,8 (M + 1).

15

Ejemplo 92.1

Síntesis *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

25

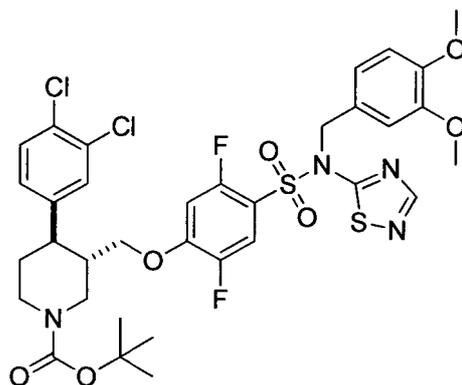
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5, realizando variaciones no críticas para reemplazar bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio con bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio, se obtuvo *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 2 % de rendimiento en 3 etapas (0,35 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,32 (m, 1 H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,61-2,45 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 5H), 1,51-1,41 (m, 9H); EM (ES+) *m/z* 359,8 (M + 1), 361,8 (M + 1).

30

Ejemplo 92.1

Síntesis

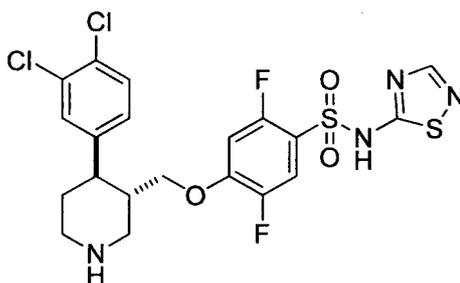
trans-4-(3,4-diclorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 76 % de rendimiento (0,58 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,17-7,10 (m, 1 H), 7,04-6,96 (m, 1 H), 6,41-6,29 (m, 2H), 6,28-6,18 (m, 1 H), 5,24 (s a, 2H), 3,76-3,62 (m, 9H), 2,90-2,62 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 9H); EM (ES+) *m/z* 784,8 (M + 1), 786,8 (M + 1).

10 Ejemplo 92

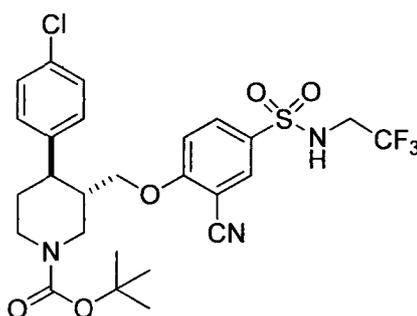
Síntesis de 4-((*trans*-4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 2 % de rendimiento (0,01 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83-8,65 (m, 1 H), 8,56-8,35 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,62-7,57 (m, 1 H), 7,57-7,49 (m, 1 H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 3,97-3,70 (m, 2H), 3,47-3,28 (m, 2H), 3,08-2,78 (m, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 534,7 (M + 1), 536,7 (M + 1).

Ejemplo 93.1

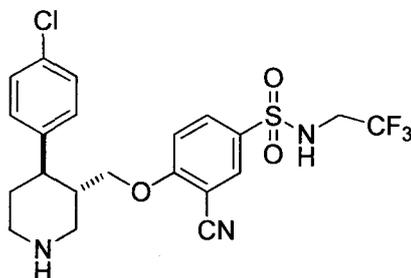
30 Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90.4 y realizando variaciones no críticas para reemplazar isopropilamina con 2,2,2-trifluoroetanimina, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)-fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente con un 21 % de rendimiento (0,12 g): EM (ES+) *m/z* 609,8 (M + 23), 611,7 (M + 23).

Ejemplo 93

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida



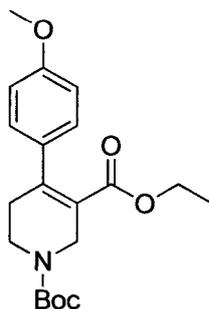
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(clorosulfonil)-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2-ciano-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 73 % de rendimiento (0,07 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s a, 3H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 2,3 Hz, 9,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,27-2,19 (m, 3H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 487,8 (M + 1), 489,7 (M + 1).

15

Ejemplo 94.1

Síntesis 4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-de *tert*-butilo y 3-etilo



20

A una mezcla desgasificada de 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (14,9 g, 36,9 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (6,7 g, 44,3 mmol) y carbonato sódico acuoso 2,0 M (73,8 ml, 147,6 mmol) en dimetoxietano (360 ml) se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (2,71 g, 2,35 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (4 x 200 ml) y solución salina saturada (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo con un 67 % de rendimiento (8,9 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08-7,02 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,95 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,00-0,90 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 362,0 (M + 1).

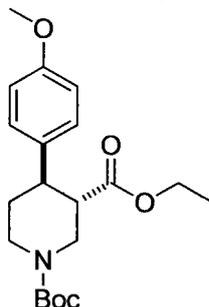
25

30

Ejemplo 94.2

35

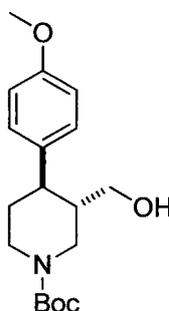
Síntesis de *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo



Una solución de 4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-etilo (8,9 g, 24,6 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se trató con limaduras de magnesio (2,4 g, 98,3 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen de ~50 ml. El residuo se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 200 ml) y solución salina saturada (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etanol absoluto (50 ml) y se añadió a una solución de sodio (1,1 g, 46,8 mmol) en etanol absoluto (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío hasta la mitad del volumen y se diluyó con acetato de etilo (400 ml). Las fases se separaron; la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y solución salina saturada (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-etilo con un 58 % de rendimiento (4,9 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 386,0 (M + 23).

15 Ejemplo 94.3

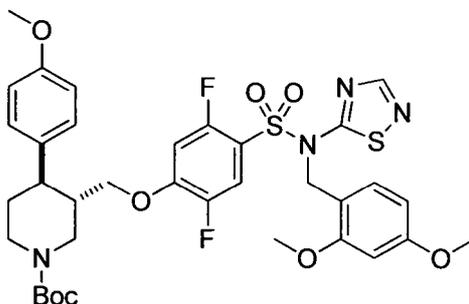
Síntesis de *trans*-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo, se obtuvo *trans*-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 99 % de rendimiento (4,30 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, *J* = 11,1,3,4 Hz, 1 H), 3,23 (dd, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,49-2,38 (m, 1 H), 1,84-1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 321,9 (M + 1).

30 Ejemplo 94.4

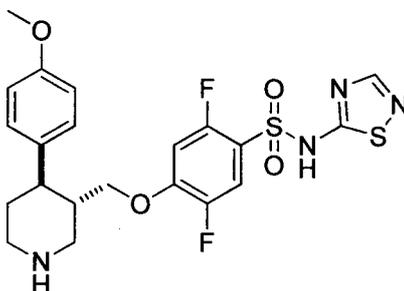
Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 19 % de rendimiento (0,2 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 746,8 (M + 1).

Ejemplo 94

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida



5

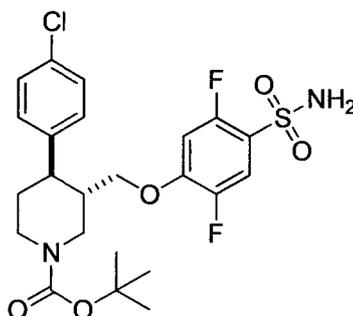
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 66 % de rendimiento (0,11 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96-8,84 (m, 1H), 8,77-8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,88-6,82 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,76-3,69 (m, 1 H), 3,66 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 3,40-3,31 (m, 1 H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 1 H), 2,44-2,31 (m, 1 H), 1,93-1,79 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 496,7 (M + 1).

10

15

Ejemplo 95.1

20 Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



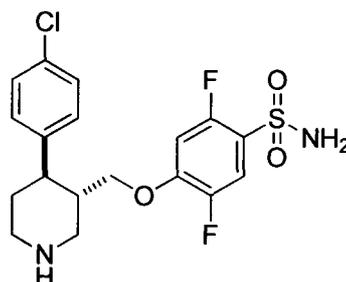
25

30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo con 2,4,5-trifluorobenzenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 27 % de rendimiento (0,19 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,51 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,53-6,48 (m, 1 H), 5,21 (s, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,14-2,07 (m, 1 H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 538,8 (M + 23), 540,7 (M + 23).

Ejemplo 95

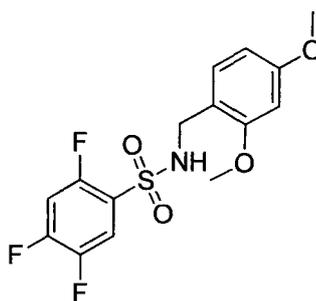
35 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 79 % de rendimiento (0,03 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (s a, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,44-3,23 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 416,8 (M + 1), 418,7 (M + 1).

Ejemplo 96.1

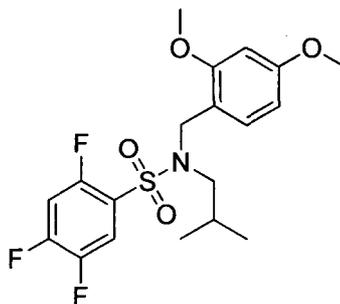
Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida



Una mezcla de cloruro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-sulfonilo (5,00 g, 21,7 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (3,63 g, 21,7 mmol), dietilpropiletilamina (3,36 g, 26,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó en diclorometano (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, cloruro de amonio acuoso al 25 % y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en diclorometano/hexanos para obtener *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida en forma de un sólido de color crema con un 95 % de rendimiento (7,5 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,47 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,25-6,20 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76-3,73 (m, 6H).

Ejemplo 96.2

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-isobutilbencenosulfonamida

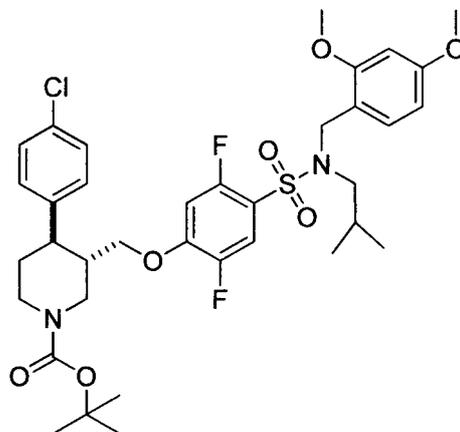


Una mezcla de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida (0,50 g, 1,38 mmol), 1-yodo-2-metilpropano (0,38 g, 2,08 mmol), carbonato potásico (0,38 g, 2,77 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,01 g) en acetonitrilo (7 ml) se agitó a 78 °C durante 16 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, cloruro de amonio acuoso al 25 % y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 0 % a un 55 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-isobutilbencenosulfonamida con un 95 % de rendimiento (0,45 g) en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,36 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 6,19-6,18 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,95-1,81 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 96.3

Síntesis

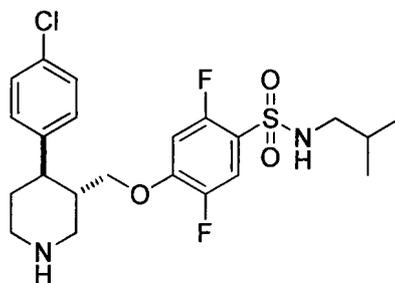
5 *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-isobutilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 90.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-isobutilbencenosulfonamida, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-isobutilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 74 % de rendimiento (0,55 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,08 (m, 3H), 6,40-6,32 (m, 2H), 6,19-6,18 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1 H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (s a, 1 H), 3,73-3,69 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 1 H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); EM (ES+) *m/z* 744,9 (M + 23), 746,9 (M + 23).

Ejemplo 96

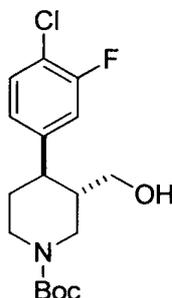
20 Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-isobutilbencenosulfonamida



25 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-isobutilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-isobutilbencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 56 % de rendimiento (0,20 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98-8,78 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1 H), 0,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); EM (ES+) *m/z* 472,8 (M + 1), 474,8 (M + 1).

Ejemplo 97.1

Síntesis *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



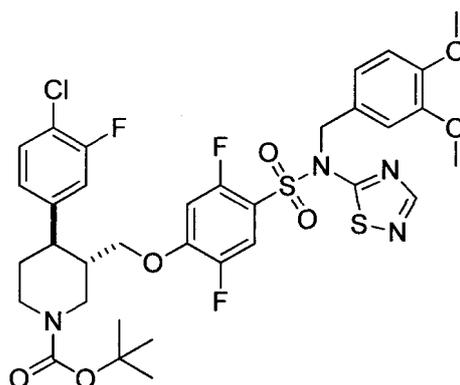
5

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5, realizando variaciones no críticas para reemplazar bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio con bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio, se obtuvo *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 4 % de rendimiento en 3 etapas (0,85 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 343,9 (M + 1), 345,9 (M + 1).

Ejemplo 97.2

Síntesis

15 *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



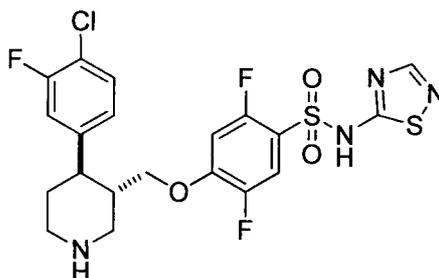
20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido incoloro con un 64 % de rendimiento (0,43 g): EM (ES+) *m/z* 768,8, 770,8 (M + 1).

25

Ejemplo 97

Síntesis

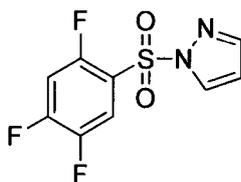
30 4-((*trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida de



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 36 % de rendimiento (0,10 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s a, 1 H), 8,55 (s a, 1H), 8,41-8,33 (s, 1H), 7,61-7,46 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,06-6,90 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,08-2,76 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 2H); (ES+) *m/z* 518,7 (M + 1), 520,7 (M + 1).

Ejemplo 98.1

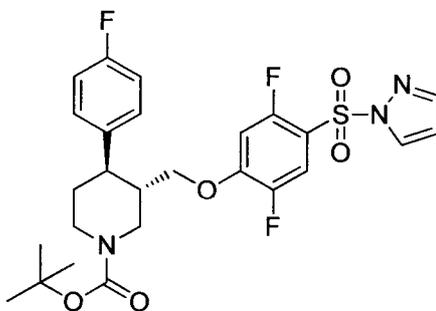
15 Síntesis de 1-((2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-1*H*-pirazol



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la etapa B del EJEMPLO 7 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina con 1*H*-pirazol, se obtuvo 1-((2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-1*H*-pirazol en forma de un sólido incoloro con un 89 % de rendimiento (1,06 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 2,8, 1,6 Hz, 1H); EM (ES+) *m/z* 262,9 (M + 1).

Ejemplo 98.2

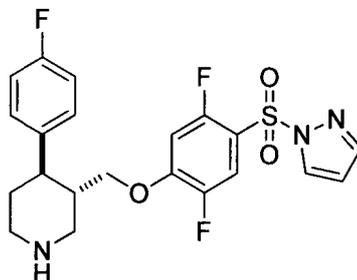
25 Síntesis de *trans*-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonyl)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 40 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con 1-((2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-1*H*-pirazol, se obtuvo *trans*-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonyl)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido espumoso incoloro que se usó sin purificación adicional: EM (ES+) *m/z* 551,9 (M + 1), 573,9 (M + 23).

Ejemplo 98

Síntesis de *trans*-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina



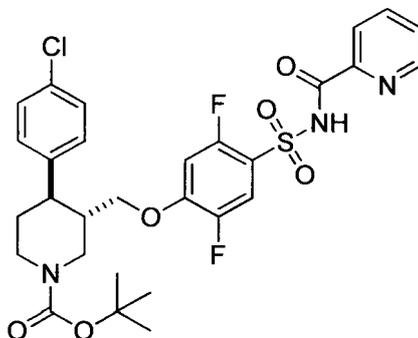
5

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (D₂O al 5 % v/v en DMSO-*d*₆) δ 8,34-8,32 (m, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 10,7, 6,0, Hz, 1 H), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,68-6,67 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,36-2,24 (m, 1 H), 1,85-1,71 (m, 2H) (NH no observado); EM (ES+) *m/z* 451,7 (M + 1).

15

Ejemplo 99.1

20 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-picolinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

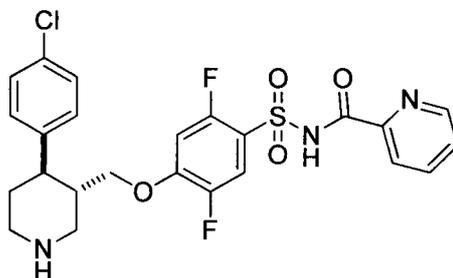
30 A una mezcla de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,65 g, 1,3 mmol) y trietilamina (1,04 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió clorhidrato de cloruro de picolinoilo (0,34 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 0 % a un 15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-picolinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 89 % de rendimiento (0,70 g) en forma de un sólido de color pardo: EM (ES+) *m/z* 622,9 (M + 1), 624,8 (M + 1).

30

35

Ejemplo 99

Síntesis de *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)picolinamida



5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-*N*-picolinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)picolinamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 32 % de rendimiento (0,17 g): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04-9,01 (m, 1 H), 8,88-8,78 (m, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 1 H), 8,07-8,04 (m, 1 H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 521,8 (M + 1), 523,7 (M + 1).

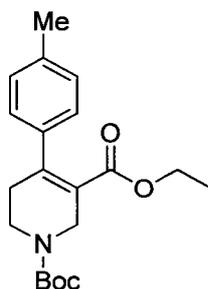
10

15

Ejemplo 100.1

Síntesis de 4-(*p*-tolil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo

20



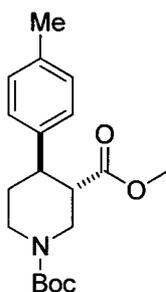
25

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 94.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar ácido (4- metoxifenil)borónico con ácido *p*-tolilborónico, se obtuvo 4-(*p*-tolil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-de *tert*-butilo y 3-etilo con rendimiento cuantitativo (4,4 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,94 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,98-0,88 (m, 3H); EM (ES+) *m/z* 346,0 (M + 1).

30

Ejemplo 100.2

Síntesis de *trans*-4-(*p*-tolil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo



35

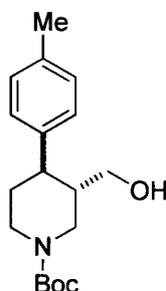
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 94.2 y realizando variaciones no críticas para reemplazar 4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo con 4-(*p*-tolil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo, se obtuvo *trans*-(*p*-tolil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo con un 59 % de rendimiento (0,8 g) en forma de un

aceite incoloro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,00 (m, 4H), 4,41-4,15 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,95-3,74 (m, 3H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) m/z 355,9 (M + 23).

Ejemplo 100.3

5

Síntesis de *trans*-3-(hidroximetil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

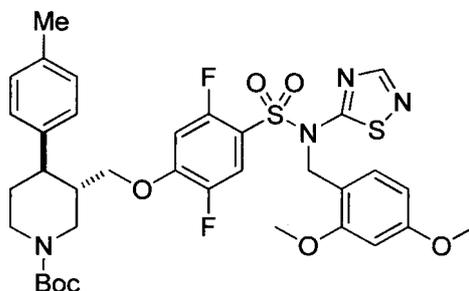


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo con *trans*-4-(*p*-tolil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo, se obtuvo *trans*-3-(hidroximetil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 86 % de rendimiento (0,6 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12-6,99 (m, 4H), 4,38-4,30 (m, 1 H), 4,22-4,12 (m, 1 H), 3,46-3,38 (m, 1 H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,82-2,61 (m, 2H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1 H), 1,89-1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); EM (ES+) m/z 306,0 (M + 1).

15

Ejemplo 100.4

20 Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



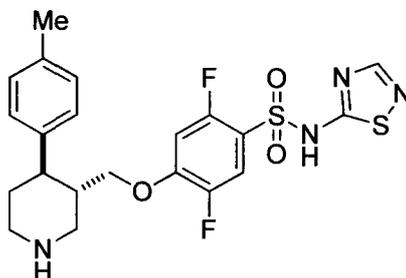
25

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-(hidroximetil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 36 % de rendimiento (0,52 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 5H), 6,34-6,20 (m, 3H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 1 H), 2,29 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 1 H), 1,86-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); EM (ES+) m/z 730,9 (M + 1).

35

Ejemplo 100

2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(*p*-tolil)piperidin-3-il)metoxi)-bencenosulfonamida



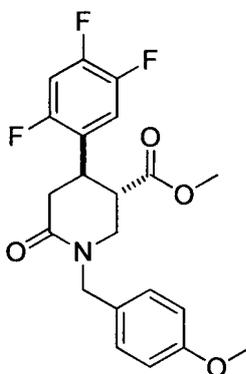
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(*p*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(*p*-tolil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 96 % de rendimiento (0,40 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97-8,80 (m, 1H), 8,77-8,61 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,17-6,94 (m, 5H), 3,86-3,64 (m, 2H), 3,56-3,30 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 480,8 (M + 1).

15

Ejemplo 101.1

20 Síntesis de *trans*-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo



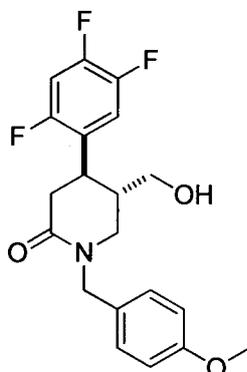
25

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 87.1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo con *trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con Cox, J.M. *et al.*; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4579), se obtuvo *trans*-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo con un 66 % de rendimiento (3,30 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) *m/z* 407,8 (M + 1).

30

Ejemplo 101.2

Síntesis de *trans*-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

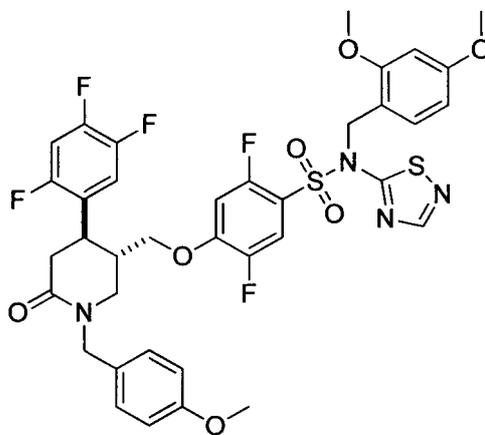


5

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1, realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-etilo con *trans*-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo *trans*-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona con un 60 % de rendimiento (1,80 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 379,9 (M + 1).

Ejemplo 101.3

15 Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-(((3*S*,4*R*)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



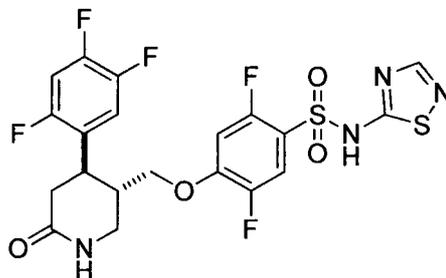
20

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona, se obtuvo *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-(((*trans*-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 45 % de rendimiento (0,90 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 805,3 (M + 1).

Ejemplo 101

Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

5



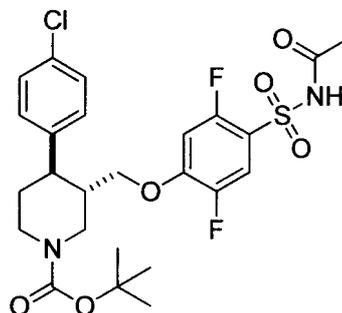
10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 87 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((*trans*-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida con un 18 % de rendimiento (0,11 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,72-7,55 (m, 3H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,90 (s a, 1 H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,50-2,30 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 534,8 (M + 1).

15

Ejemplo 102.1

Síntesis *trans*-3-((4-(*N*-acetilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



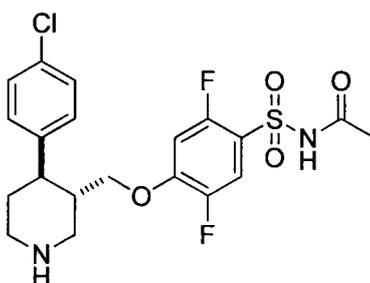
25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 99,1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar clorhidrato de cloruro de picolinoilo con cloruro de acetilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-acetilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 81 % de rendimiento (0,35 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 580,8 (M + 1), 582,8 (M + 1).

25

Ejemplo 102

30 Síntesis de *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)acetamida

30



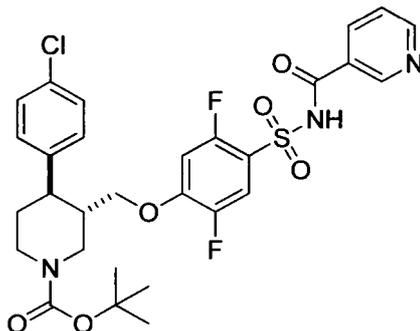
35 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con

35

trans-3-((4-(*N*-acetilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)acetamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 66 % de rendimiento (0,17 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,88-8,63 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 5H); EM (ES+) *m/z* 458,9 (M + 1), 460,9 (M + 1).

Ejemplo 103.1

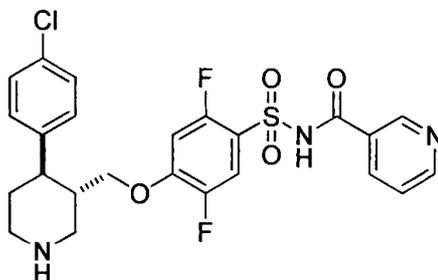
10 Síntesis de *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-nicotinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 99.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar clorhidrato de cloruro de picolinoilo con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo, se obtuvo *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-nicotinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 77 % de rendimiento (0,48 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 621,9 (M + 1), 623,9 (M + 1).

20 Ejemplo 103

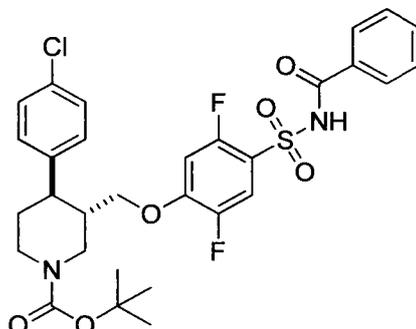
Síntesis de *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)nicotinamida



25 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-nicotinoilsulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)nicotinamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 35 % de rendimiento (0,14 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,92-8,67 (m, 3H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11-1,05 (m, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,06-2,82 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,91-1,90 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 521,8 (M + 1), 523,8 (M + 1).

Ejemplo 104.1

Síntesis *trans*-3-((4-(*N*-benzoilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5

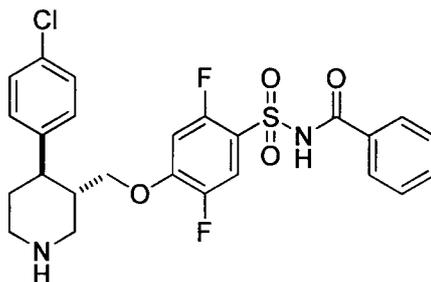
Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 99.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar clorhidrato de cloruro de picolinoilo con cloruro de benzoilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-benzoilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 64 % de rendimiento (0,40 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) *m/z* 621,9 (M + 1), 623,9 (M + 1).

10

Ejemplo 104

Síntesis de *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)benzamida

15



20

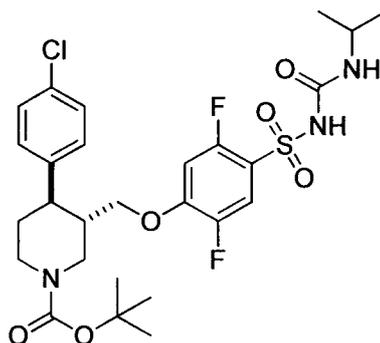
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-benzoilsulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo *N*-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)benzamida en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98-8,95 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 3H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,00-2,78 (m, 3H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H); EM (ES+) *m/z* 520,8 (M + 1), 522,8 (M + 1).

25

Ejemplo 105.1

Síntesis *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-(isopropilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

30



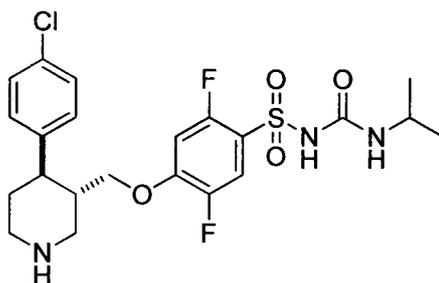
Una mezcla *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 0,77 mmol), cloruro de cobre(I) (0,01 g, 0,1 mmol) y 2-isocianatopropano (0,070 g, 0,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso al 25 % y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de un 10 % a un 100 % de acetato de etilo en hexanos para obtener

trans-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-(iso-propilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite transparente con un 58 % de rendimiento (0,35 g): EM (ES+) m/z 602,0 ($M + 1$), 603,9 ($M + 1$).

10

Ejemplo 105

Síntesis de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(isopropilcarbamoil)bencenosulfonamida



15

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((2,5-difluoro-4-(*N*-(isopropilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(iso-propilcarbamoil)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 43 % de rendimiento (0,12 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,01-8,79 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,59-3,39 (m, 3H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); EM (ES+) m/z 501,9 ($M + 1$), 503,9 ($M + 1$).

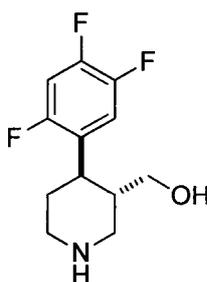
20

25

Ejemplo 106.1

Síntesis de (*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metanol

30



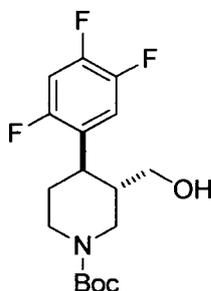
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,90 g, 22,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos *trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo (2,28 g, 7,93 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió hidróxido sódico acuoso al 5 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar (*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metanol con rendimiento cuantitativo (2,00 g) en forma de un sólido incoloro: EM (ES+) m/z 246,0 ($M + 1$).

35

40

Ejemplo 106.2

Síntesis de *trans*-3-(hidroximetil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

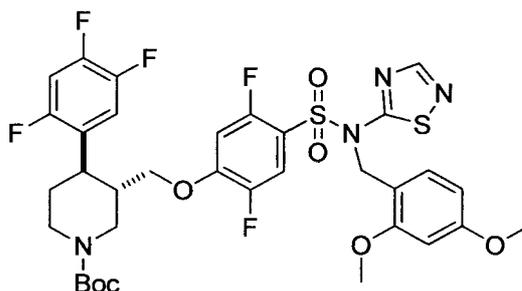


5

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 3 y realizando variaciones no críticas para reemplazar ((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metanol con (*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metanol, se obtuvo *trans*-3-(hidroximetil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 35 % de rendimiento (0,94 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,83 (m, 2H), 4,41-4,05 (m, 2H), 3,48-3,24 (m, 2H), 2,94-2,65 (m, 3H), 1,84-1,63 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 106.3

15 Síntesis de *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

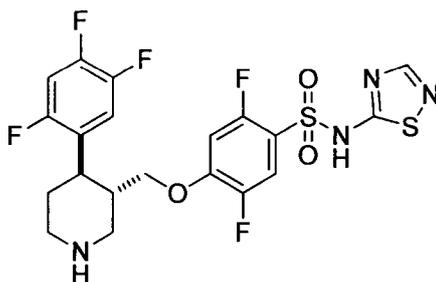


20

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-(hidroximetil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 49 % de rendimiento (0,38 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,11-6,78 (m, 3H), 6,38-6,13 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 4,43-4,09 (m, 3H), 3,76-3,56 (m, 7H), 3,00-2,61 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (ES⁺) *m/z* 700,7 (M + 1).

Ejemplo 106

30 Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida



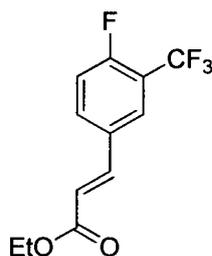
35

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-

1-carboxilato de *tert*-butilo con
trans-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo
 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 33 % de rendimiento (0,10 g) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,15-2,83 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H); (ES+) *m/z* 520,6 (M + 1).

10 Ejemplo 107.1

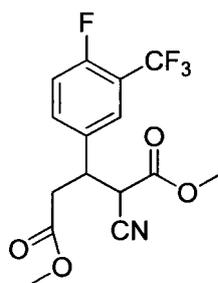
Síntesis de (*E*)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo



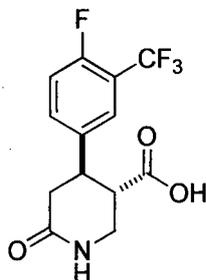
15 A una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (25 g, 130 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (30 ml, 159 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (22,4 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró al vacío y se disolvió en hexanos/acetato de etilo (10:1 v/v, 1 l). La solución resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 10 %, agua, bicarbonato
 20 sódico acuoso saturado y solución salina saturada (300 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La recristalización del residuo en metanol proporcionó (*E*)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo en forma de un sólido incoloro con un 85 % de rendimiento (29,1 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,58 (m, 3H), 7,32-7,16 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 4,25 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

25 Ejemplo 107.2

Síntesis de 2-ciano-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pentanodioato de dimetilo



30 A una solución de metóxido potásico (8,93 g, 121 mmol) en metanol (300 ml) se añadió cianoacetato de metilo (13,0 ml, 121 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta solución se
 35 añadió una solución de (*E*)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (29,1 g, 110 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones ácido clorhídrico al 5 % (200 ml). El metanol se retiró al vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada (100 ml cada uno), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de un 10 % a un 40 % de acetato de etilo en
 40 hexanos para proporcionar una mezcla de diaestereoisómeros de 2-ciano-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pentanodioato de dimetilo con un 46 % de rendimiento (17,8 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido: (ES+) *m/z* 347,8 (M + 1).

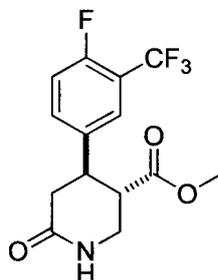
Ejemplo 107.3Síntesis de ácido *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico

5

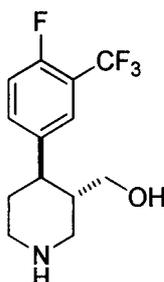
A metanol (150 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente cloruro de acetilo (30 ml) y la solución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se añadió a 2-ciano-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-pentanodioato de dimetilo (17,8 g, 51,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó con óxido de platino (IV) (0,5 g) a una presión de 50 psi (379 kPa) de hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol y diclorometano. El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío y se recogieron en metanol/tolueno (1:1 v/v, 300 ml). Se añadió carbonato potásico (50 g, 662 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 36 h, se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a ~3 mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico al 5 %. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos para proporcionar ácido *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico con un 47 % de rendimiento (7,4 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,47-7,39 (m, 1H), 3,40-3,23 (m, 3H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H); (ES+) *m/z* 305,9 (M + 1).

Ejemplo 107.4

20

Síntesis de *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo

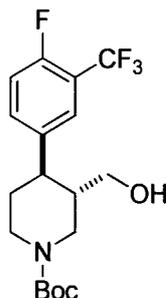
A una solución de ácido *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (7,4 g, 24 mmol) en dietil éter/metanol (1:1 v/v, 200 ml) a -78 °C se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M en hexanos, 50 ml, 100 mmol) en porciones durante 1 h hasta que persistió un color amarillo. Después de calentar a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 2 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en dietil éter (50 ml) para proporcionar *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo con un 73 % de rendimiento (5,7 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73-7,63 (m, 3H), 7,47-7,39 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 6H), 3,53-2,30 (m, 3H); (ES+) *m/z* 319,8 (M + 1).

Ejemplo 107.535 Síntesis de *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metanol

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 106.1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidina-3-carboxilato de metilo con *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metanol con un 97 % de rendimiento (1,70 g) en forma de un sólido incoloro: (ES+) m/z 277,9 (M + 1).

Ejemplo 107.6

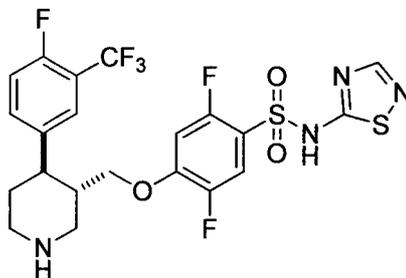
10 Síntesis de *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



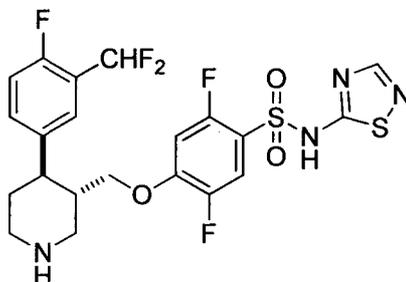
15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 3 y realizando variaciones no críticas para reemplazar ((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metanol con *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metanol, se obtuvo *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 63 % de rendimiento (1,46 g) en forma de un sólido incoloro: (ES+) m/z 303,9 (M - 73).

Ejemplos 107 y 108

20 Síntesis de 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25 y 4-((*trans*-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

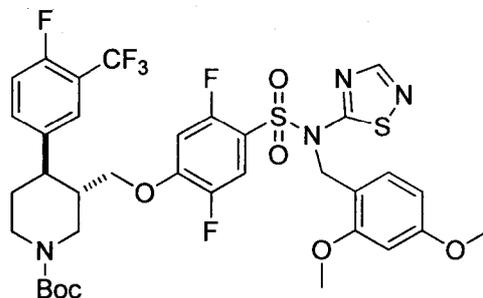


30

Etapa

A:

trans-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,69 g) en forma de un sólido incoloro y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

Etapa

B:

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida y 4-((*trans*-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

15

Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con *trans*-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y purificando posteriormente el residuo por HPLC preparativa, se obtuvo 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 29 % de rendimiento (0,20 g) en 2 etapas en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s a, 1 H), 8,62 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57-7,40 (m, 4H), 7,14-7,08 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 1 H), 1,98-1,79 (m, 2H); (ES+) *m/z* 552,7 (M + 1).

20

25

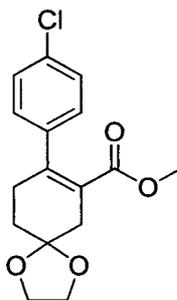
También se obtuvo 4-((*trans*-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida a a partir de la purificación por HPLC preparativa mencionada anteriormente en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético (0,07 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s a, 1 H), 8,62 (s a, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,63-7,56 (m, 1 H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,16 (t, *J*_{H-F} = 54,3 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,12-2,84 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 1 H), 1,98-1,77 (m, 2H); (ES+) *m/z* 534,7 (M + 1).

30

35

Ejemplo 109.1

40 Síntesis de 8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo



45 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 5.6 y realizando variaciones no críticas para reemplazar ácido (4-fluorofenil)borónico con ácido (4-clorofenil)borónico, se obtuvo 8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo en forma de un jarabe de color amarillo con un

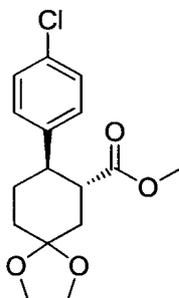
45

98 % de rendimiento (13,5 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,22 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 4H), 1,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); EM (ES+) m/z 276,8 (M - 31), 278,8 (M - 31).

Ejemplo 109.2

5

Síntesis de *trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo



10 A una mezcla de 8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de metilo (6,8 g, 22 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se añadieron limaduras de magnesio (2,12 g, 87,2 mmol) en porciones durante 3 h. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 días. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la capa se aclaró con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino que se disolvió en diclorometano (400 ml). La solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N (400 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 0-25 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar

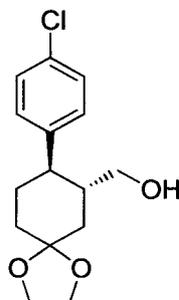
15 *trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro con un 65 % de rendimiento (4,47 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 4H), 3,97-3,87 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H); EM (ES+) m/z 310,8 (M + 1), 312,8 (M + 1).

20

Ejemplo 109.3

25

Síntesis de (*trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metanol

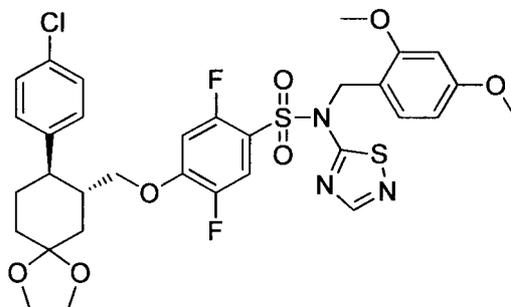


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con *trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo, se obtuvo (*trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metanol en forma de un sólido incoloro con un 73 % de rendimiento (0,794 g): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,18 (m, 4H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,51 (dd, $J = 11,5, 6,7$ Hz, 1 H), 3,36 (dd, $J = 11,6, 4,3$ Hz, 1 H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,42-2,14 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 2H); EM (ES+) m/z 282,9 (M + 1), 284,9 (M + 1).

35

Ejemplo 109.4

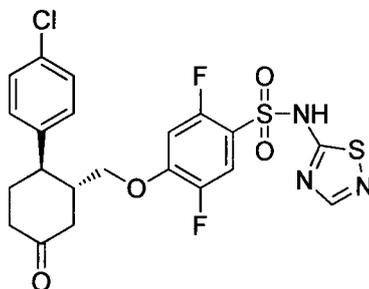
Síntesis de 4-((*trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-((*trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 51 % de rendimiento (0,984 g) en forma de un sólido espumoso incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 10,0, 6,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 6,39-6,29 (m, 2H), 6,23-6,20 (m, 1 H), 5,23 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,93-9,85 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 1 H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 4H); EM (ES+) *m/z* 713,7 (M + 1), 715,7 (M + 1).

Ejemplo 109

Síntesis de 4-((*trans*-2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



25 A una solución de 4-((*trans*-8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metoxi)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (0,984 g, 1,38 mmol) en acetona (50 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 N (5 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido incoloro resultante se agitó en metanol (20 ml) durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se concentró hasta un sólido espumoso de color canela que se purificó parcialmente por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de un 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar 4-((*trans*-2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida con un 91 % de rendimiento en bruto (0,641 g) en forma de un sólido incoloro impuro. Una porción de este material se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 4-((*trans*-2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro con un 2 % de rendimiento (0,011 g): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 9,5, 6,7 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 10,6, 6,4 Hz, 1 H), 3,77-3,76 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1 H), 2,80-2,38 (m, 6H), 2,22-2,17 (m, 1H) (NH no observado); EM (ES+) *m/z* 513,6 (M + 1), 515,6 (M + 1).

40

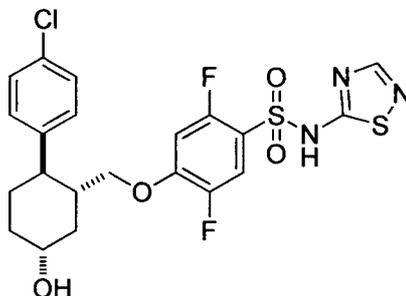
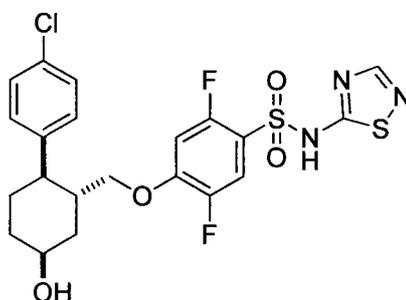
Ejemplos 110 y 111

Síntesis

4-(((*trans*-5*S*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

de

5

Y 4-(((*trans*-5*R*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

10

A una solución fría (0 °C) de 4-(((*trans*-2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)-metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (0,112 g, 0,218 mmol) en metanol anhidro (20 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió borohidruro sódico (0,010 g, 0,26 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. A continuación se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (0,008 g, 0,2 mmol). La agitación se continuó durante 28 h y la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y agua (30 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar dos isómeros puros.

20

El primer compuesto en eluir, 4-(((*trans*-5*S*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida, se obtuvo con un 6 % de rendimiento (0,007 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 6,6, 9,9 Hz, 1 H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 6,3, 11,0 Hz, 1 H), 4,03-3,92 (m, 1 H), 3,82 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,61 (dd, *J* = 4,0, 9,4 Hz, 1 H), 3,04-2,96 (m, 1 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,30 (m, 1 H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H); EM (ES+) *m/z* 515,7 (M + 1), 517,7 (M + 1).

25

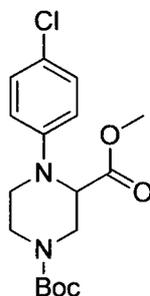
El segundo compuesto en eluir, 4-(((*trans*-5*R*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida se obtuvo con un 12 % de rendimiento (0,013 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 9,5, 6,8 Hz), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 11,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,60 (dd, *J* = 8,5, 6,1 Hz, 1 H), 3,08-3,03 (m, 1 H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,96-1,71 (m, 4H); EM (ES+) *m/z* 515,7 (M + 1), 517,7 (M + 1).

30

35

Ejemplo 112.1

Síntesis de 4-(4-clorofenil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo



5

A una mezcla de 4-Boc-piperazina-2-carboxilato de metilo (2,2 g, 9,0 mmol), tamices moleculares (4 A, 2,2 g), piridina (1,46 ml, 18,0 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (2,81 g, 18,0 mmol) se añadió acetato de cobre (II) (1,63 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h en una atmósfera de aire seco y se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de un 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 4-(4-clorofenil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con un 36 % de rendimiento (1,16 g) en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,16 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 4,31 (s a, 1 H), 4,20-4,02 (m, 1 H), 3,63 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1 H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1 H), 1,44 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 298,8 (M - 56), 300,8 (M - 56).

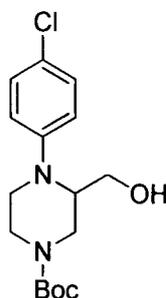
10

15

Ejemplo 112.2

Síntesis de 4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

20



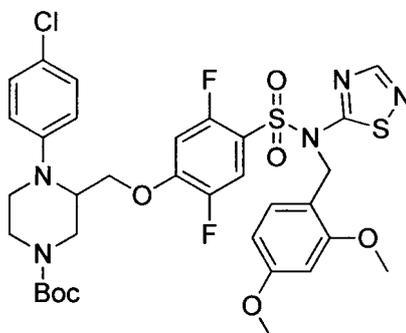
25

Si siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa B del EJEMPLO 1 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo con 4-(4-clorofenil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 3-metilo, se obtuvo 4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un 99 % de rendimiento (0,54 g) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,29-4,11 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 5H), 1,47 (s, 9H); EM (ES+) *m/z* 326,9 (M + 1), 328,9 (M + 1).

30

Ejemplo 112.3

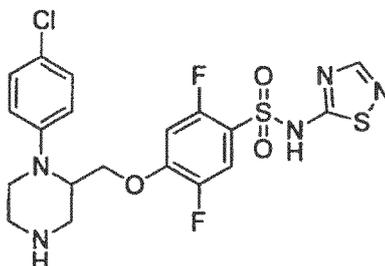
Síntesis de 4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Seguindo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 16 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un 89 % de rendimiento (0,28 g) en forma de un aceite incoloro: EM (ES+) m/z 751,8 (M + 1), 753,6 (M + 1).

Ejemplo 112 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-((1-(4-clorofenil)piperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida



Seguindo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 44 y realizando variaciones no críticas para reemplazar *trans*-4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 4-(4-clorofenil)-3-((4-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo 4-((1-(4-clorofenil)piperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de la correspondiente sal de ácido trifluoroacético con un 53 % de rendimiento (0,12 g) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 10,4, 6,6$ Hz, 1 H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,54-4,46 (m, 1 H), 4,36 (dd, $J = 9,5, 9,5$ Hz, 1 H), 4,13 (dd, 1 H, $J = 9,7, 4,8$ Hz, 1 H), 3,60 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 3,47 (d, $J = 13,1$ Hz, 1 H), 3,40-3,06 (m, 4H); EM (ES+) m/z 501,7 (M + 1), 503,7 (M + 1).

Ensayos biológicos

Se conocen en la técnica diversas técnicas para someter a ensayo la actividad del compuesto de la invención o para determinar su solubilidad en excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos. Para que la invención descrita en el presente documento se pueda comprender más completamente, se establecen los siguientes ensayos biológicos. Se debería entender que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la presente invención en modo alguno.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo electrofisiológico (Ensayo *in vitro*)

5 La electrofisiología de fijación de tensión con pinzamiento permite la medición directa y cuantificación de bloque de canales de sodio abiertos por tensión (de Na_v), y permite la determinación de la dependencia del tiempo y el tensión del bloque que se ha interpretado como unión diferencial con respecto a los estados en reposo, abierto, he inactivado del canal de sodio (Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515).

10 Los siguientes estudios de electrofisiología de fijación de tensión con pinzamiento se realizaron en compuestos de la invención representativos usando células de riñón embrionario humano (HEK), transfectadas de forma permanente con un vector de expresión que contenía la codificación de ADNc de longitud completa para la subunidad α del canal de sodio humano deseada, cultivadas en medio de cultivo que contenía FBS al 10 %, PSG al 1 %, y 0,5 mg/ml de G418 a 37 °C con CO_2 al 5 %. Las células HEK usadas para los registros de electrofisiología (EP) presentaban un índice de pasaje inferior a 40 para todos los estudios y se usaron en tres días desde el momento de la siembra. Los ADNc de $Na_v1.7$ y $Na_v1.5$ (NM_002977 y AC137587; SCN5A, respectivamente) se expresaban de forma estable en células HEK-293. La subunidad β_1 se coexpresaba solamente en la línea celular $Na_v1.7$.

20 Las corrientes de sodio se midieron usando la técnica de pinzamiento zonal en la configuración de célula completa usando cualquiera de una fijación de tensión automatizada PatchXpress o de forma manual usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments) o el del Modelo 2400 (A-M systems). El protocolo de fijación de tensión manual fue el que sigue a continuación: las micropipetas de vidrio de borosilicato se pulieron al fuego hasta un diámetro de la punta que proporciona una resistencia de 2-4 Mohms en las soluciones de trabajo. La pipeta se rellenó con una solución formada por: NaCl 5 mM, CsCl 10 mM, CsF 120 mM, $CaCl_2$ 0,1 mM, $MgCl_2$ 2 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM; y se ajustó a pH 7,2 con CsOH. La solución externa tenía la siguiente composición: NaCl 140 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM; y se ajustó a pH 7,4 con NaOH. En algunos estudios, el sodio externo se redujo mediante reemplazo equimolar con colina. La osmolaridad en las soluciones interna de CsF y externa de NaCl se ajustó a 300 mOsm/kg y 310 mOsm/kg con glucosa, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente en una cámara de baño con un volumen de 150 μ l. Las corrientes de sodio de control se midieron en DMSO al 0,5 %. Los controles y los compuestos representativos de la invención se aplicaron a la cámara de registro a través de un sistema de perfusión de baño con 4 válvulas de constricción o 8 válvulas de constricción fabricado por ALA Scientific Instruments.

35 Las corrientes se registraron a una frecuencia de muestreo de 40 kHz, se filtraron a 5 Hz, y se almacenaron usando una interfaz analógica/digital Digidata-1322A con el software pClamp (Axon Instruments). Se aplicó compensación de resistencia de (60-80 %). Las células se rechazaban si las corrientes presentaban un control de la tensión inadecuado (de acuerdo con el criterio de la relación IV durante la activación en etapas). Toda la estadística de este estudio se proporciona como media \pm DT.

40 El potencial de la membrana se mantuvo en una tensión en la que la inactivación del canal es completa (que era -60 mV tanto para $Na_v1.7$ como para $Na_v1.5$). A continuación, el tensión sé distancia hasta un tensión muy negativo ($V_{mantenimiento}$ = -150 mV) durante 20 ms y a continuación se aplica un pulso de ensayo para cuantificar el bloque del compuesto. La repolarización breve de 20 ms era lo suficientemente larga como para que los canales sin compuesto se recuperaran completamente a partir de la inactivación rápida, pero los canales unidos al compuesto se recuperaban más lentamente de modo que se pudo producir una recuperación insignificante durante este intervalo. El porcentaje de disminución de la corriente de sodio después del lavado y protección del compuesto se tomó como el porcentaje de bloque de canales de sodio.

50 Los compuestos representativos de la invención, cuando se someten a ensayo en este modelo, demostraban afinidades para el estado inactivado de $Na_v1.7$ y $Na_v1.5$ como se establece a continuación en la Tabla 1 y Tabla 2, respectivamente, en la que "A" se refiere a una CI_{50} inferior o igual a 100 nM, "B" se refiere a una CI_{50} superior a 100 nM e inferior o igual a 1 μ M, "C" se refiere a una CI_{50} superior a 1 μ M e inferior o igual a 10 μ M y "D" se refiere a una CI_{50} superior a 10 μ M. Los números del Ejemplo proporcionados en la Tabla 1 y Tabla 2 corresponden a los Ejemplos en el presente documento:

55

TABLA 1: Inhibición de $Na_v1.7$

Ej. n.º	Nombre del compuesto	$Na_v1.7$	$CI_{50}(\mu M)$
44	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0033
45	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0068
46	2,5-difluoro-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	B	0,9282

ES 2 586 213 T3

47	2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0507
48	4-((<i>trans</i> -4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0026
49	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida	A	0,0532
50	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-N-(pirimidin-2-il)bencenosulfonamida	B	0,3229
51	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida	A	0,0844
52	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	B	0,1943
54	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0499
56	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(5-metilisoxazol-3-il)bencenosulfonamida	C	1,8899
57	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(5-metiltiazol-2-il)bencenosulfonamida	B	0,1160
58	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0033
59	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0086
60	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida	A	0,0330
61	N-(5-clorotiazol-2-il)-4-((<i>trans</i> -4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobencenosulfonamida	A	0,0216
62	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2,5-difluorobencenosulfonamida	A	0,0230
63	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida	A	0,0705
64	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)bencenosulfonamida	A	0,0764
65	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(piridazin-3-il)bencenosulfonamida	B	0,1708
66	4-((<i>cis</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	B	0,2372
68	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	B	0,2797
69	<i>trans</i> -3-((4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	B	0,1640
70	2,2,2-trifluoroacetato de 4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0120
77	4-(((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0011
78	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4 <i>H</i>)-iliden)bencenosulfonamida	4,08 µM*	
79	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	7,88 µM*	
80	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	A	0,0937

81	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	2,32 µM*	
82	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0317
83	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0381
84	4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0588
85	4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0048
86	4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	B	0,3314
87	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0820
88	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	B	0,1297
89	<i>trans</i> -3-((4-(<i>N</i> -(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxamida	B	0,4365
90	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -isopropilbenzenosulfonamida	>10 µM*	
91	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -(1-cianociclopropil)benzenosulfonamida	>10 µM*	
92	4-((<i>trans</i> -4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0008
93	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida	>10 µM*	
94	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	0,132 µM*	
95	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida	>10 µM*	
96	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -isobutilbenzenosulfonamida	4,90 µM*	
97	4-((<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	A	0,0009
98	<i>trans</i> -3-((4-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina	7,22 µM*	
99	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)picolinamida	> 10 µM*	
100	2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((<i>trans</i> -4-(<i>p</i> -tolil)piperidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida	0,393 µM*	
101	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida	4,49 µM*	
102	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)acetamida	> 10 µM*	
103	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)nicotinamida	> 10 µM*	
104	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)benzamida	> 10 µM*	
105	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)benzenosulfonamida	> 10 µM*	

106	2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((<i>trans</i> -4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida	0,181 μM^*	
107	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	0,038 μM^*	
108	4-((<i>trans</i> -4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	0,071 μM^*	
109	4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	0,244 μM^*	
110	4-(((<i>trans</i> -5 <i>S</i>)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	0,426 μM^*	
111	4-(((<i>trans</i> -5 <i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	2,044 μM^*	
112	4-((1-(4-clorofenil)piperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	0,326 μM^*	
* Los datos de flujo de NaV se incluyen cuando los datos de EP no están disponibles			

TABLA 2: Inhibición de Na_v1.5

Ej. n.º	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ Na _v 1.5 (μM)	Cl ₅₀ Na _v 1.5 (μM)
44	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
45	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
47	2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
58	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
59	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	>10
61	<i>N</i> -(5-clorotiazol-2-il)-4-((<i>trans</i> -4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobencenosulfonamida	D	>10
70	2,2,2-trifluoroacetato de 4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
77	4-(((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	C	5,2286
78	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4 <i>H</i>)-iliden)bencenosulfonamida	NA	
79	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	>10 mM*	
80	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	NA	
81	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	NA	
82	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	NA	
83	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	NA	
84	4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10

85	4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
86	4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
87	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	> 10
88	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	D	>10
89	<i>trans</i> -3-((4-(<i>N</i> -(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxamida	D	>10
90	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -isopropilbencenosulfonamida	NA	
91	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -(1-cianociclopropil)bencenosulfonamida	NA	
92	4-((<i>trans</i> -4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	>10 mM*	
93	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida	NA	
94	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	>10 mM*	
95	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobencenosulfonamida	NA	
96	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -isobutilbencenosulfonamida	7,56 mM*	
97	4-((<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	>10 mM*	
98	<i>trans</i> -3-((4-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)sulfonil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina	7,53 mM*	
99	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)picolinamida	NA	
100	2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((<i>trans</i> -4-(<i>p</i> -tolil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
101	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	NA	
102	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)acetamida	NA	
103	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)nicotinamida	NA	
104	<i>N</i> -((4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonil)benzamida	NA	
105	4-((<i>trans</i> -4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)bencenosulfonamida	NA	
106	2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((<i>trans</i> -4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
107	2,5-difluoro-4-((<i>trans</i> -4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
108	4-((<i>trans</i> -4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
109	4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	> 10 mM*	

110	4-(((<i>trans</i> -5 <i>S</i>)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	>10 mM	
111	4-(((<i>trans</i> -5 <i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
112	4-((1-(4-clorofenil)piperazin-2-il)metoxi)-2,5-difluoro- <i>N</i> -(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida	> 10 mM*	
* Los datos de flujo de NaV se incluyen cuando los datos de EP no están disponibles			

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Analgesia Inducida por Bloqueadores de canales de sodio

5

Ensayo de Latencia de Coletazo de la Cola Inducido por Calor

En este ensayo, el efecto de la analgesia producido por la administración de un compuesto de la invención se puede observar a través del coletazo de la cola inducido por calor en ratones. El ensayo incluye una fuente de calor que consiste en una lámpara proyectora con un haz de luz enfocado y dirigido hacia un punto en la cola de un ratón que se somete a ensayo. Las latencias del coletazo de la cola, que se evalúan antes del tratamiento con fármacos, y como respuesta a un estímulo por calor nocivo, es decir, el tiempo de respuesta desde la aplicación de calor radiante en la superficie dorsal de la cola hasta la aparición de coletazo de la cola, se miden y se registran a los 40, 80, 120, y 160 minutos.

15

Para la primera parte de este estudio, 65 animales se someten a evaluación de latencia de coletazo de la cola en su valor inicial una vez al día durante dos días consecutivos. Estos animales a continuación se asignan de forma aleatoria a uno de los 11 grupos de tratamiento diferentes incluyendo un control de vehículos, un control de morfina, y 9 compuestos a 30 mg/Kg se administran por vía intramuscular. Después de la administración de la dosis, los animales se controlan muy de cerca para signos de toxicidad incluyendo temblores o convulsiones, hiperactividad, respiración poco profunda, rápida o deprimida y ausencia de limpieza. El tiempo de incubación óptimo para cada compuesto se determina a través de análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos de ensayo se expresa como un porcentaje del efecto posible máximo (% de MPE) y se calcula usando la siguiente fórmula:

20

$$\% \text{ de MPE} = \frac{\text{Latencia después del fármaco} - \text{Latencia antes del fármaco}}{\text{Tiempo de punto de corte (10 s)} - \text{Latencia antes del fármaco}} \times 100 \%$$

25

en la que:

30

Latencia después del fármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de retirar la cola (coletazo) a partir de la fuente de calor después de recibir el fármaco.

Latencia antes del fármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de que en la cola de un coletazo a partir de la fuente de calor antes de recibir el fármaco.

Tiempo de punto de corte (10 s) = es la exposición máxima a la fuente de calor.

35 Dolor Agudo (Ensayo de Formalina)

El ensayo de formalina se usa como un modelo animal de dolor agudo. En el ensayo de formalina, los animales se habitúan brevemente a la cámara de ensayo de Plexiglás el día antes del día del experimento durante 20 minutos. En el día del ensayo, los animales se inyectan de forma aleatoria con los artículos de ensayo. A los 30 minutos después de la administración del fármaco, se inyectan 50 µl de formalina al 10 % por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de las ratas. La adquisición de datos de vídeo comienza inmediatamente después de la administración de formalina, para una duración de 90 minutos.

40

Las imágenes se capturan usando el software Actimatrix Limelight que almacena archivos en la extensión *.lmi, y después los convierte en el código MPEG-4. Los vídeos se analizan a continuación usando el software de análisis de comportamiento "The Observer 5.1", (Versión 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Países Bajos). El análisis del vídeo se realiza observando el comportamiento del animal y haciendo una puntuación de cada uno de acuerdo con el tipo, y definiendo la duración del comportamiento (Dubuisson y Dennis, 1977). Los comportamientos puntuados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) sin poner peso en la pata, (3) elevación de la pata, (4) lamer/morder o arañar la pata. La elevación, preferencia, o lamedura, mordedura y arañado excesivos de la pata inyectada indican una respuesta al dolor. La respuesta o la protección analgésica de los compuestos se indica si

50

ambas patas están en reposo en el suelo sin preferencia evidente, lamedura, mordedura o arañado excesivos de la pata inyectada.

5 El análisis de los datos del ensayo de formalina se realiza de acuerdo con dos factores: (1) Porcentaje Máximo de Efecto Inhibitorio Potencial (% de MPIE) y (2) puntuación de dolor. Los % de MPIE se calculan mediante una serie de etapas, en las que la primera es sumar la duración de los comportamientos no normales (comportamientos 1, 2, 3) de cada animal. Un valor único para el grupo de vehículo se obtiene promediando todas las puntuaciones dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El siguiente cálculo proporciona el valor de MPIE para cada animal:

$$10 \quad \text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{Valor del vehículo de suma/promedio del tratamiento}) \times 100 \%]$$

La puntuación del dolor se calcula a partir de una escala ponderada como se ha descrito anteriormente. La duración del comportamiento se multiplica por el peso (clasificación de la gravedad de la respuesta), y se divide entre la duración total de la observación para determinar una clasificación del dolor para cada animal. El cálculo se representa con la siguiente fórmula:

$$15 \quad \text{Clasificación del dolor} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

20 Dolor Inflamatorio Crónico Inducido por CFA

En este ensayo, la alodinia táctil se evalúa con filamentos de von Frey calibrados. Después de una semana completa de aclimatación a la instalación de vivero, 150 µl de la emulsión de "Adyuvante de Freund Completo" (CFA) (CFA suspendido en una emulsión de aceite/solución salina (1:1) a una concentración de 0,5 mg/ml) se inyecta por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de ratas con anestesia ligera con isoflurano. Se permite que los animales se recuperen de la anestesia y los valores iniciales de los umbrales nociceptivos térmico y mecánico de todos los animales se evalúan una semana después de la administración de CFA. Todos los animales se aclimatan al equipo experimental durante 20 minutos el día antes del comienzo del experimento. Los artículos de ensayo y control se administran a los animales, y los umbrales nociceptivos se miden en puntos temporales definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los puntos temporales usados se determinan previamente para mostrar el efecto analgésico más elevado para cada compuesto de ensayo.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evalúan usando el ensayo de Hargreaves. Los animales se colocan en un recinto de Plexiglás colocado en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio se controla con termostato a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante todos los experimentos de ensayo. Se permite que los animales se aclimaten durante 20 minutos después de su colocación en el recinto hasta que todo el comportamiento de exploración cesa. El Modelo 226 del Medidor de Analgesia Estimulador Plantar/Cola (IITC, Woodland Hills, CA) se usa para aplicar un haz de calor radiante desde debajo de la plataforma de vidrio hasta la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los experimentos de ensayo, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se ajustan a 1 y 45 respectivamente, y un punto de corte de 20 segundos se usa para evitar daño en el tejido.

Los umbrales de respuesta de los animales a estímulos táctiles se miden usando el Modelo 2290 de anestesiómetro Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) después del ensayo de Hargreaves. Los animales se colocan en un recinto de Plexiglás elevado situado en una superficie de malla de alambre. Después de 10 minutos de aclimatación, los pelos de Von Frey se aplican perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir del pelo de 0,1 g, con una fuerza suficiente para causar una ligera deformación del pelo contra la pata. El ensayo continúa hasta que se determina el pelo con la fuerza más baja para inducir un rápido coleteo de la pata o cuando se alcanza la fuerza del punto de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza del punto de corte se usa porque representa aproximadamente un 10 % del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, que podrían cambiar la naturaleza del estímulo.

55 Modelos de Nocicepción Postoperatorios

En este modelo, la hiperalgesia causada por una incisión intraplantar en la pata se mide mediante aplicación de un aumento de estímulos táctiles a la pata hasta que el animal retira su pata de los estímulos aplicados. Cuando los animales se anestesian con isoflurano al 3,5 %, que se administra a través de un cono nasal, se realiza una incisión longitudinal de 1 cm usando una cuchilla de bisturí de calibre 10 en la orientación plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y la fascia, comenzando a 0,5 cm desde el borde proximal del talón y se extiende hacia los dedos de la pata trasera. Después de la incisión, la piel se fija usando 2 suturas de seda esterilizada 3-0. El sitio con la lesión se cubre con Polysporin y Betadine. Los animales se devuelven a su jaula de alojamiento para su recuperación durante la noche.

Los umbrales de retirada de los animales a estímulos táctiles para las patas tanto operadas (ipsilateral) como no operadas (contralateral) se pueden medir usando el Modelo 2290 de anestesiómetro Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en un recinto de Plexiglás elevado situado en una superficie de malla de alambre. Después de al menos 10 minutos de aclimatación, los pelos de Von Frey se aplican perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir del pelo de 10 g, con una fuerza suficiente para causar una ligera deformación del pelo contra la pata. El ensayo continua hasta que se determina el pelo con la fuerza más baja para inducir un rápido coletazo de la pata o cuando se alcanza la fuerza del punto de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza del punto de corte se usa porque representa aproximadamente un 10 % del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, que podrían cambiar la naturaleza del estímulo.

Modelo de dolor neuropático: Lesión por opresión crónica

En resumen, se realiza una incisión de aproximadamente 3 cm a través de la piel y la fascia a nivel de la parte media del muslo de la pata trasera izquierda de los animales usando una cuchilla de bisturí n.º 10. El nervio ciático izquierdo se expone mediante disección roma a través del bíceps femoral con cuidado para minimizar la hemorragia. Cuatro ligaduras sueltas se atan a lo largo del nervio ciático usando suturas de seda esterilizadas no degradables 4-0 a intervalos de separación de 1 a 2 mm. La tensión de las ligaduras sueltas es lo suficientemente ajustada como para inducir una ligera opresión del nervio ciático cuando se visualiza bajo un microscopio de disección con un aumento de 4 veces. En el animal con operación simulada, el nervio ciático izquierdo se expone sin manipulación adicional. Una pomada antibacteriana se aplica directamente en la herida, y el músculo se cierra usando suturas esterilizadas. Se aplica Betadine en el músculo y sus alrededores, seguido de cierre de la piel con grapas quirúrgicas.

Los umbrales de respuesta de los animales a estímulos táctiles se miden usando el Modelo 2290 de anestesiómetro Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en un recinto de Plexiglás elevado situado en una superficie de malla de alambre. Después de 10 minutos de aclimatación, los pelos de Von Frey se aplican perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir del pelo de 0,1 g, con una fuerza suficiente para causar una ligera deformación del pelo contra la pata. El ensayo continua hasta que se determina el pelo con la fuerza más baja para inducir un rápido coletazo de la pata o cuando se alcanza la fuerza del punto de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza del punto de corte se usa porque representa aproximadamente un 10 % del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, que podrían cambiar la naturaleza del estímulo.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evalúan usando el ensayo de Hargreaves. Después de la medición de los umbrales táctiles, los animales se colocan en un recinto de Plexiglás situado en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio se controla con termostato a una temperatura de aproximadamente 24 a 26 °C durante todos los experimentos de ensayo. Se permite que los animales se aclimaten durante 10 minutos después de su colocación en el recinto hasta que todo el comportamiento de exploración cesa. El Modelo 226 del Medidor de Analgesia Estimulador Plantar/Cola (IITC, Woodland Hills, CA) se usa para aplicar un haz de calor radiante desde debajo de la plataforma de vidrio hasta la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los experimentos de ensayo, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se ajustan a 1 y 55 respectivamente, y se usa un punto de corte de 20 segundos para prevenir el daño en el tejido.

Modelo de dolor neuropático: Ligación del Nervio Espinal

El modelo de dolor neuropático por ligación del nervio espinal (SNL) se usa como un modelo animal (es decir, rata) de dolor neuropático. En el ensayo de SNL, las raíces lumbares de los nervios espinales L5 y L6 se ligan fuertemente para causar lesión en el nervio, que da como resultado el desarrollo de hiperalgesia mecánica, alodinia mecánica e hipersensibilidad térmica. La cirugía se realiza dos semanas antes del día del ensayo para que el estado de dolor se desarrolle completamente en los animales. Se usan varias variaciones de ligación del nervioso espinal para caracterizar las propiedades analgésicas de un compuesto de la invención.

- (1) Ligación del nervio espinal L5;
- (2) Ligación de los nervios espinales L5 y L6;
- (3) Ligación y transección del nervio espinal L5;
- (4) Ligación y transección de los nervios espinales L5 y L6; o
- (5) Irritación leve del nervio espinal L4 en combinación con uno cualquiera de los anteriores (1)-(4).

Aunque los animales y anestesia bajo isoflurano al 3,5 % administrado a través de un cono nasal, una incisión longitudinal de aproximadamente 2,5 cm se realiza usando una cuchilla de bisturí de número 10 en la piel justo en la parte lateral con respecto a la línea media dorsal, usando el nivel de las crestas ilíacas posteriores como el punto medio de la incisión. Después de la incisión, el isoflurano se vuelve ajustar a niveles de mantenimiento (1,5 % - 2,5 %). En la región media-sacra, una incisión se realiza con la cuchilla del bisturí, deslizando la cuchilla a lo largo del lado de la columna vertebral (en el plano sagital) hasta que la cuchilla alcanza el sacro. Las puntas de las tijeras se introducen a través de la incisión y el músculo y ligamentos se retiran de la zona espinal para exponer 2-3 cm de la columna vertebral. El músculo y la fascia se retiran de las vértebras espinales para situar el punto en el que el nervio existe

desde las vértebras. Un pequeño gancho de cristal se coloca de forma medial con respecto a los nervios espinales y los nervios espinales se elevan con suavidad desde los tejidos circundantes. Una vez que los nervios espinales se han aislado, una pequeña longitud de hilo de seda esterilizado 6-0 no degradable se sutura dos veces alrededor de la bola en la punta del gancho de vidrio y se pasa de nuevo bajo el nervio. A continuación, los nervios espinales se ligan firmemente atando un nudo, asegurándose de que el nervio sobresale por ambos lados de la ligadura. El procedimiento se puede repetir cuando sea necesario. En algunos animales, el nervio espinal L4 se puede frotar ligeramente (hasta 20 veces) con el pequeño gancho de vidrio para maximizar el desarrollo de dolor neuropático. Una pomada antibacteriana se aplica directamente en la incisión, y el músculo se cierra usando suturas esterilizadas. Se aplica Betadine en el músculo y sus alrededores, seguido de cierre de la piel con grapas quirúrgicas o suturas de nailon 5-0 de monofilamento no absorbible estéril.

El efecto analgésico producido por la administración tópica de un compuesto de la invención a los animales se puede observar a continuación midiendo el umbral de retirada de la pata de los animales a estímulos táctiles mecánicos. Estos se pueden medir usando cualquiera del procedimiento de alodinia mecánica o el procedimiento de hiperalgesia mecánica como se describe a continuación. Después del establecimiento de las mediciones apropiadas del valor inicial con cualquier método, la formulación tópica de un compuesto de la invención se aplica en el tobillo y la pata ipsilaterales. A continuación, los animales se colocan en túneles de plástico durante 15 minutos para evitar que se chupen la zona tratada y retiren el compuesto. Los animales se colocan en el recinto acrílico durante 15 minutos antes de someter a ensayo la pata ipsilateral con cualquiera de los métodos que se describen a continuación, y las respuestas se registran a las 0,5, 1,0 y 2,0 horas después del tratamiento.

A. Método de alodinia mecánica

El umbral de dolor de los animales a la alodinia mecánica para animales tanto operados como de control se puede medir aproximadamente 14 días después de la cirugía usando filamentos de von Frey calibrados de forma manual como sigue a continuación. Los animales se colocan en un recinto de Plexiglás elevado situado en una superficie de malla de alambre. Se permite que los animales se aclimaten durante 20-30 minutos. Los pelos de Von Frey calibrados previamente se aplican de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata ipsilateral de los animales comenzando a partir del pelo de 2,0 g, con una fuerza suficiente para causar una ligera deformación del pelo contra la pata para establecer las mediciones del valor inicial. Los estímulos se presentan de una manera consecutiva, ya sea en un orden ascendente o descendente hasta que se observa el primer cambio en la respuesta, tras lo cual se registran cuatro respuestas adicionales para un total de seis respuestas. Las seis respuestas medidas en gramos son introducen en una fórmula como se describe en Chaplan, S.R. *et al.*, J. Neurosci. Methods, julio de 1994; 53 (1): 55-63, y se calcula un 50 % del umbral de retirada. Esto constituye el valor de la alodinia mecánica.

B. Método de hiperalgesia mecánica

Los umbrales de respuesta de los animales a estímulos táctiles se midieron usando el Modelo 2290 de anestesiómetro Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en un recinto de Plexiglás elevado colocado en una superficie de malla de alambre. Después de 15 minutos de aclimatación en este recinto, un pelo de von Frey se aplicó de forma perpendicular a la superficie plantar de las patas traseras ipsilaterales de los animales, con una fuerza suficiente, medida en gramos, para provocar una respuesta viva de la pata. La respuesta indicaba un umbral del estímulo doloroso y constituía el criterio de valoración de la eficacia. Los datos se expresaron como porcentaje de cambio a partir del umbral del valor inicial medido en gramos.

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

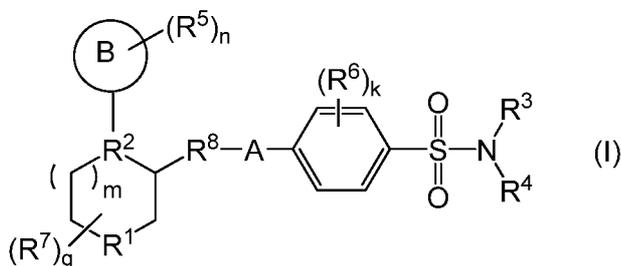
Ensayo *In Vivo* para el Tratamiento de Prurito

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para su actividad como agentes antipruríticos mediante un ensayo *in vivo* usando modelos de roedor. Uno de lo establecido para provocar prurito de forma periférica es a través de la inyección de serotonina en la zona de la espalda rostral (cuello) en ratas sin pelo. Antes de las inyecciones de serotonina (por ejemplo, 2 mg/ml, 50 µl), una dosis de un compuesto de la presente invención se puede aplicar por vía sistémica a través de las vías oral, intravenosa o intraperitoneal o por vía tópica a una zona circular con un diámetro fijo (por ejemplo 18 mm). Después de la dosificación, las inyecciones de serotonina se administran en la zona de la dosificación tópica. Después de la inyección de serotonina, el comportamiento del animal se controla mediante grabación en vídeo durante 20 min-1,5 h, y el número de arañazos en este tiempo se compara con el de los animales tratados con vehículo. Por lo tanto, la aplicación de un compuesto de la presente invención podría suprimir los arañazos inducidos por serotonina en ratas.

Aunque la invención mencionada anteriormente se ha descrito con cierto detalle para facilitar su comprensión, será evidente que ciertos cambios y modificaciones se pueden poner en práctica dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas se deben considerar como ilustrativas y no limitantes, y la invención no se debe limitar a dos detalles proporcionados en el presente documento, pero se puede modificar dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- 10 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 A es -O- o -S-;



15

es arilo o *N*-heteroarilo;

R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2);

R² es C(R⁹);

20 R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴;

R⁴ es H, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂;

25 o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

30 o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

35 R⁸ es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

40 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

45 cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2);

en forma de estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales del mismo o mezclas de los mismos;

o en forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo; o

2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida,

50 o una sal de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 A es -O- o -S-;

(B)

10 es arilo o *N*-heteroarilo;
 R^1 es -O-, $-C(R^9)_2$ -, $-N(R^{10})$ -, $-N(R^{11})$ - o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2);
 R^2 es $C(R^9)$;
 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R^3 es un
 15 enlace directo a R^4 ;
 R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 $-C(O)N(R^{10})_2$ o $-C(=NCN)N(R^{10})_2$;
 o R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o
 N -heteroarilo opcionalmente sustituido;
 20 cada R^5 y cada R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$
 (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;
 cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2),
 $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;
 25 o dos R^7 cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R^7 son independientemente
 hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;
 o dos R^7 cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada
 opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R^7 , si estuvieran
 presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2),
 $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;
 30 R^8 es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste
 únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de
 carbono;
 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t
 es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;
 35 cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y
 cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$
 40 (donde p es 1 o 2).

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 en el que:

k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 A es -O- o -S-;

(B)

50 es arilo;
 R^1 es -O-, $-C(R^9)_2$ -, $-N(R^{10})$ -, $-N(R^{11})$ - o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2);
 R^2 es $C(R^9)$;
 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R^3 es un
 55 enlace directo a R^4 ;
 R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 $-C(O)N(R^{10})_2$ o $-C(=NCN)N(R^{10})_2$;
 o R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o
 N -heteroarilo opcionalmente sustituido;
 60

cada R^5 y cada R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

5 o dos R^7 cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

10 o dos R^7 cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

R^8 es un enlace directo o un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

15 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

20 cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$ (donde p es 1 o 2).

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

25 k es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A es $-O-$;

B

es arilo;

35 R^1 es $-O-$, $-C(R^9)_2-$, $-N(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$ o $-S(O)_t$ (donde t es 0, 1 o 2);

R^2 es $C(R^9)$;

R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R^3 es un enlace directo a R^4 ;

40 R^4 es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{10})_2$ o $-C(=NCN)N(R^{10})_2$;

o R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 y cada R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

45 cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

o dos R^7 cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

50 o dos R^7 cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R^7 , si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

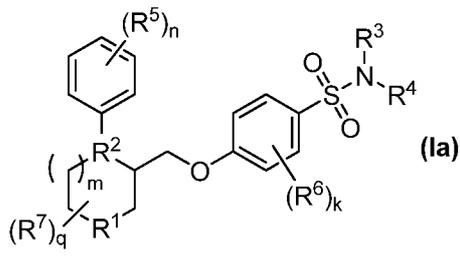
R^8 es un hidrocarburo divalente lineal o ramificado opcionalmente sustituido, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

55 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 0, 1 o 2), $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$ o $-C(O)N(R^{10})_2$;

60 cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{11} es independientemente $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-S(O)_pR^{10}$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)_pN(R^{10})_2$ (donde p es 1 o 2).

5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la fórmula (Ia):



5 en la que:

k es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R¹ es -O-, -C(R⁹)₂-, -N(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- o -S(O)_t (donde t es 0, 1 o 2);

R² es C(R⁹);

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; o R³ es un enlace directo a R⁴;

15 R⁴ es heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(R¹⁰)₂ o -C(=NCN)N(R¹⁰)₂;

o R³ y R⁴, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

25 o dos R⁷ cualesquiera en el mismo carbono pueden formar un oxo y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

o dos R⁷ cualesquiera en diferentes carbonos pueden formar una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, y los demás R⁷, si estuvieran presentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

30 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, -OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -N(R¹¹)₂, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 0, 1 o 2), -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰ o -C(O)N(R¹⁰)₂;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclihalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

35 cada R¹¹ es independientemente -C(O)R¹⁰; -C(O)OR¹⁰; -C(O)N(R¹⁰)₂; -S(O)_pR¹⁰ (donde p es 1 o 2) o -S(O)_pN(R¹⁰)₂ (donde p es 1 o 2).

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que:

40 k es 0, 1 o 2;

m es 1;

n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

45 R¹ es -N(R¹⁰)-;

R² es C(R⁹);

R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido;

o R³ es un enlace directo a R⁴;

R⁴ es un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

50 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo o ciano;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o -OR¹⁰; y

55 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclihalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que:

k es 0, 1 o 2;

m es 1;

5 n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

R¹ es -N(R¹⁰)-;

R² es C(R⁹);

R³ es hidrógeno o un enlace directo a R⁴;

10 R⁴ es *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido o piridazinilo opcionalmente sustituido;

o R⁴ es 1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-ilideno opcionalmente sustituido;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo;

15 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo o ciano;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno; y

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo.

20 8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida;

25 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

30 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(5-clorotiazol-2-il)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;

35 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)benzenosulfonamida;

40 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridazin-3-il)benzenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*cis*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida;

45 2,5-difluoro-4-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

N-(5-clorotiazol-2-il)-4-((*trans*-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

50 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-iliden)-

benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-

benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

55 2,5-difluoro-4-((*trans*-3-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-

benzenosulfonamida;

4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

60 4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-

benzenosulfonamida;

trans-3-((4-*N*-(5-clorotiazol-2-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxamida;

65 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-isopropilbenzenosulfonamida;

4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(1-cianociclopropil)benzenosulfonamida;

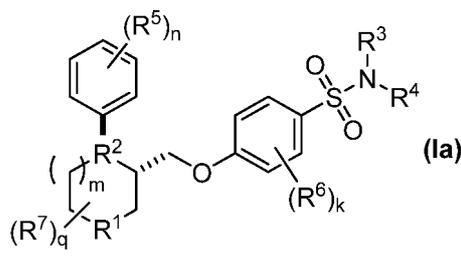
- 4-((*trans*-4-(3,4-diclorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-3-ciano-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 5 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-isobutilbenzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
trans-3-((4-((1*H*-pirazol-1-il)sulfonyl)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)picolinamida;
 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(*p*-tolil)piperidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida;
 10 2,5-difluoro-4-((*trans*-6-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)acetamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)nicotinamida;
N-((4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)sulfonyl)benzamida;
 15 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(isopropilcarbamoil)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-((*trans*-4-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-
 benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-
 benzenosulfonamida;
 20 4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((*trans*-5*S*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-(((*trans*-5*R*)-2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohexil)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
trans-3-((4-(*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenoxi)metil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxilato de
terc-butilo;
 25 4-((*trans*-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 4-((*trans*-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-2-(4-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metoxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida; y
 30 2,5-difluoro-4-((*trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)oxi)-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que



35 y R⁸ están en la configuración relativa *trans*.

10. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la siguiente configuración relativa *trans*:



40 en la que k, m, n, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han descrito anteriormente en la reivindicación 4.

45 11. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en forma de un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

50 12. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en forma de un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en terapia médica.

55 13. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en forma de un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares,

enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas.

- 5 14. Un compuesto para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o una afección en un mamífero de la reivindicación 13, en donde dichas enfermedad o afección se seleccionan entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor por nacimiento, dolor por parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea con migraña, cefalea sinusal, cefalea por tensión, dolor del miembro fantasma, dolor dental, lesión de nervios periféricos y combinaciones de los mismos; o
- 10 en donde dicha enfermedad o afección se seleccionan entre el grupo que consiste en dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, eudinia, sensibilidad al calor, tosarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con toxinas de los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, crisis convulsivas tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causada por ictus o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; o en donde dichas enfermedad o afección son prurito.
- 15
- 20 15. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en forma de un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento o el alivio, pero no la prevención, del dolor.