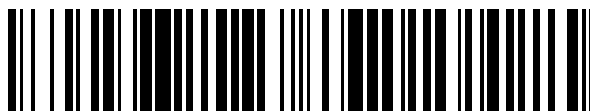


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 339**

51 Int. Cl.:
C07D 213/60 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09721603 .0**
96 Fecha de presentación: **05.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2238110**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PIRIDÍN-CARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA UROTENSINA II.**

30 Prioridad:
07.02.2008 FR 0800651

45 Fecha de publicación de la mención BOP I:
29.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.02.2012

73 Titular/es:
SANOFI
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FR

72 Inventor/es:
ALTENBURGER Jean-Michel;
FOSSEY Valérie;
GALTIER Daniel y
PETIT Frédéric

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 375 339 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5,6-bisaryl-2-piridin-carboxamida, su preparación, su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de la Urotensina II.

La presente invención tiene por objeto las 5,6-bisaryl-2-piridina-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de la Urotensina II.

La Urotensina II es un péptido cíclico constituido por 11 aminoácidos y considerado como uno de los agentes vasoconstrictores más potentes conocidos hasta el momento (Ames et al., 1999, Nature 401,282-286). Su actividad biológica está mediada por la activación de un receptor con 7 dominios transmembrana acoplado a las proteínas G, GPR14, red denominado **UT (Receptor de la Urotensina II) por la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (IUPHAR)**. La activación del receptor de la Urotensina II engendra una movilización del calcio intracelular. La Urotensina II y su receptor están fuertemente expresados a nivel del sistema cardiovascular, pero también a nivel renal, cerebral y en el sistema endocrino (Richards y Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802). En vasos aislados, la Urotensina II humana provoca una vasoconstricción cuya intensidad varía en función del territorio y de la especie consideradas (Douglas et al., 2000, Br. J. Pharmacol. 131,1262-1274). La administración de Urotensina II a los primates anestesiados induce un aumento de las resistencias vasculares periféricas y una degradación de la contractilidad y del flujo cardíaco, pudiendo conducir a dosis altas a un colapso cardiovascular y en definitiva a la muerte del animal (Ames et al., 1999, Nature 401,282-286). Por otra parte, la Urotensina II estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares y actúa en sinergia con la actividad mitogénica de la serotonina y de las LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad) oxidadas (Watanabe et al., 2001, Circulation 104 ;16-18). En cardiomiocitos en cultivo, la Urotensina II induce una hipertrofia celular y un aumento de la síntesis de la matriz extracelular (Tzanidis A., et al, 2003, Circ. Res. 93, 246-253).

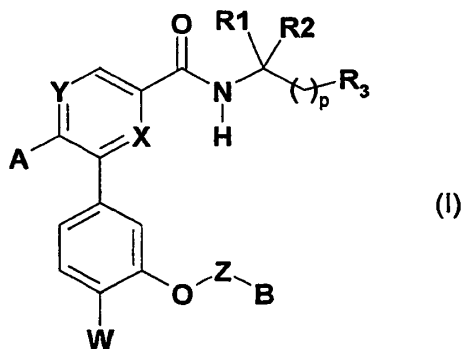
Se ha publicado que las tasas plasmáticas y urinarias de la Urotensina II están aumentadas en un determinado número de patologías cardiovasculares, renales y metabólicas en el ser humano. Estas patologías incluyen la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes y cirrosis hepática (Richards y Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802 ; Doggrell, 2004, Expert Opin Investig Drugs 13, 479-487).

Se han descrito igualmente efectos centrales de la Urotensina II (Matsumoto Y., et al, Neurosci. Lett., 2004, 358, 99).

Finalmente, se ha mostrado que determinadas líneas de células tumorales sobreexpresan el receptor de la Urotensina II (Takahashi K., et al, Peptides, 2003, 24, 301).

Los antagonistas de los receptores de la Urotensina II pueden ser útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, hipertensión portal y fibrosis hepática, restenosis post-angioplastia, insuficiencias renales aguda y crónica de origen diabético y/o hipertensivo, diabetes, inflamación vascular y aneurismas. Por otra parte, los antagonistas de los receptores de la Urotensina II pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia pero también los vómitos y las enfermedades del sueño. Finalmente, los antagonistas de los receptores de la Urotensina II pueden ser igualmente útiles para el tratamiento de determinados cánceres.

Los compuestos según la presente invención responden a la fórmula (I) :



en la que:

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) o alcoxi ;

A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi, un grupo nitrilo ;

5 W representa un átomo de halógeno o un grupo halogenoalquilo ;

Z representa un grupo alquileo(C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo(C1-C4), hidroxilo y alcoxi(C1-C4) ;

B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4) ;

10 R₁ y R₂ representan :

- bien, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un grupo alquilo(C1-C4),
- bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8), un grupo bicíclico con enlaces puente o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxilo ;

15

R₃ representa :

- bien un grupo C(O)R₅ con R₅ que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR₆R₇ con R₆ y R₇ independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,
- bien un grupo CH₂XR₈ con :
 - X que representa un átomo de oxígeno y R₈ que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),
 - o X que representa un grupo NH y R₈ que representa un grupo alquil(C1-C4)carbonilo, alquil(C1-C4)carboxilo o alquil(C1-C4)sulfonilo,
- bien un grupo nitrilo (CN) ;

20

25

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

30

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o estar salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o de disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos descritos en la presente invención, se puede citar un primer grupo de compuestos que responde a la fórmula (I) en la que :

40

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno ;

A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi (C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi ;

45

W representa un átomo de halógeno ;

Z representa un grupo alquileo(C1-C4) ;

B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

R₁ y R₂ representan :

- 5
- bien, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un grupo alquilo(C1-C4),
 - bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8) o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxí ;

R₃ representa:

- 10
- bien un grupo C(O)R₅ con R₅ que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR₆R₇ con R₆ y R₇ independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,
- 15
- bien un grupo CH₂XR₈ con X que representa un átomo de oxígeno y R₈ que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),
 - bien un grupo nitrilo (CN) ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos que se define como sigue :

- 20
- X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno ;

y/o

- 25
- A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi (C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi ;

y/o

W representa un átomo de halógeno ;

y/o

- 30
- Z representa un grupo alquileo(C1-C4) ;

y/o

B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

y/o

- 35
- R₁ y R₂ representan :

- bien, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un grupo alquilo(C1-C4),

- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8) o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxí ;

y/o

5 R3 representa :

- bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 y R7 independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,

10 • bien un grupo -CH₂XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

y/o

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

15 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos que se define como sigue :

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR4-, en el que R4 representa un átomo de hidrógeno ;

y/o

20 A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi (C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi ;

y/o

W representa un átomo de halógeno ;

25 y/o

Z representa un grupo alquilen(C1-C4) ;

y/o

B representa un grupo -NR4R5, en el que R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

30 y/o

R1 y R2 representan :

- bien, R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4),
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8) o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxí ;

35

y/o

R3 representa :

- bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 y R7 independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,
- 5
- bien un grupo CH2XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),
 - bien un grupo nitrilo (CN) ;
- y/o
- p representa un número entero igual a 0 ó 1.
- 10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un cuarto grupo de compuestos para los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón –CR4–, en el que R4 representa un átomo de hidrógeno.
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un quinto grupo de compuestos para los que A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi (C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi.
- 15 Los grupos arilos y heteroarilos del quinto grupo pueden elegirse entre un grupo fenilo, piperinilo, piridinilo o pirazolilo unido opcionalmente al núcleo central que contiene X e Y por un átomo de nitrógeno.
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un sexto grupo de compuestos para los que W representa un átomo de halógeno.
- 20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un séptimo grupo de compuestos para los que Z representa un grupo alquileno(C1-C4).
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un octavo grupo de compuestos para los que B representa un grupo –NR4R5, en el que R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4).
- 25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un noveno grupo de compuestos para los que R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4).
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un décimo grupo de compuestos para los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8) o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxilo.
- 30 Dicho grupo tetracíclico con enlaces puente del décimo grupo puede ser un grupo adamantilo.
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un undécimo grupo de compuestos para los que R3 representa un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 y R7 independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo.
- 35 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un duodécimo grupo de compuestos para los que R3 representa un grupo –CH2XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4).
- 40 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un decimotercer grupo de compuestos para los que p representa un número entero igual a 0.
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un decimocuarto grupo de compuestos para los que p representa un número entero igual a 1.
- 45 Todos los grupos o sub-grupos pueden utilizarse independientemente los unos de los otros en combinación para obtener los compuestos según la invención.
- Entre las combinaciones de grupos correspondientes a los compuestos objeto de la invención, se puede citar una primera combinación correspondiente a los compuestos para los que :

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un átomo de nitrógeno o un eslabón –CR4-, en el que R4 representa un átomo de hidrógeno ;

A representa un grupo arilo que está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi(C1-C4), halogenoalcoxi, o representa un grupo heteroarilo que está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, alquilo(C1-C4);

5

W representa un átomo de halógeno,

Z representa un grupo alquileo(C1-C4) ;

B representa un grupo –NR4R5, en el que R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

10

R1 y R2 representan :

- bien, R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4),
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo(C3-C8) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos hidroxí o un grupo adamantilo ;

15

R3 representa :

- bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 que representa un átomo de hidrógeno y R7 que representa un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,

20

- bien un grupo -CH₂XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Entre las combinaciones de grupos correspondientes a los compuestos objeto de la invención, se puede citar una segunda combinación correspondiente a los compuestos para los que :

25

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un átomo de nitrógeno o un eslabón –CR4-, en el que R4 representa un átomo de hidrógeno ;

A representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4) o un grupo alcoxi (C1-C4) o representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo (C1-C4),

30

W representa un átomo de halógeno,

Z representa un grupo alquileo(C1-C4) ;

B representa un grupo –NR4R5, en el que R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

R1 y R2 representan :

35

- bien, R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4),
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo(C3-C8) o un grupo adamantilo ;

R3 representa :

- bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 que representa un átomo de hidrógeno y R7 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo,

- 5
- bien un grupo -CH₂XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Entre las combinaciones de grupos correspondientes a los compuestos objeto de la invención, se puede citar una tercera combinación correspondiente a los compuestos para los que :

- 10
- X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un eslabón -CR₄-, en el que R4 representa un átomo de hidrógeno ;

A representa un grupo arilo que está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4) o representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

- 15
- W representa un átomo de halógeno,

Z representa un grupo alquileno(C1-C4) ;

B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4),

R1 y R2 representan :

- 20
- bien, R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4), estando el átomo de carbono al que están unidos R1 y R2 en configuración absoluta (S),
 - bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo(C3-C8) ;

R3 representa :

- 25
- bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 que representa un átomo de hidrógeno y R7 que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,

- 30
- bien un grupo -CH₂XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) ;

p representa un número entero igual a 1.

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, que comprende de 1 a 5 átomos de carbono o que cuando la cadena alquilo comprende al menos tres átomos de carbono puede ser lineal, ramificado o parcialmente ciclado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, metileno-ciclopropilo ;
- un grupo alquileno: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que es divalente. Como ejemplo, se puede citar un grupo metileno, propileno, butileno, etileno (-CH₂-CH₂-), ó 2-metilpropileno;
- un grupo cicloalquilo: un grupo cíclico saturado, que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y que es cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo ;

- un grupo policíclico con enlaces puente : sistema policíclico que comprende dos a cuatro ciclos saturados de 7 a 10 átomos de carbono cuyos carbonos adyacentes están unidos entre sí y pertenecen al menos a dos ciclos al mismo tiempo, por ejemplo un grupo bicíclico con enlaces puente o un grupo tetracíclico con enlaces puente tal como el grupo adamantilo ;
- 5 • un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo, pudiendo estar este ciclo fusionado con un grupo heterocíclico parcialmente saturado que comprende 5 ó 6 átomos entre ellos uno o dos heteroátomos tales como un átomo de oxígeno, por ejemplo un grupo dioxolilo para formar un grupo piperonilo ;
- 10 • un grupo heteroarilo : un grupo aromático cíclico que comprende 5 ó 6 átomos entre ellos uno o varios heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno. Como ejemplo de grupos heteroarilos, se puede citar un grupo piridinilo, pirazolilo ;
- un grupo cicloalquileo: un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, que es divalente;
- 15 • un grupo halogenoalquilo: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de halógeno. Como ejemplo, se puede citar el grupo trifluorometilo, difluorometilo ;
- un grupo halogenoalcoxi : un grupo de fórmula -O-halogenoalquilo en el que el grupo halogenoalquilo es tal como se ha definido anteriormente. Como ejemplo, se puede citar el grupo -O-CHF₂ ;
- 20 • un grupo alcoxi : un grupo de fórmula -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

1. 1-([(3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 25 2. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
3. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 30 4. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
5. 1-([(3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
6. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 35 7. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-ciclopropil-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
8. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-isopropoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 40 9. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-propoxifenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
10. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
11. 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

12. 1-([(3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
13. 1-([(2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-3,5-dimetil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 5 14. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
15. 1-([(2-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 10 16. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[5-(difluorometoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
17. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(difluorometil)-5-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
18. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 15 19. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
20. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piracin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 20 21. 1-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piracin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
22. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilpentanoato de metilo ;
23. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 25 24. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piracin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
25. (3*S*)-3-([(3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 30 26. 2-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxilato de metilo ;
27. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo ;
28. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 35 29. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de etilo ;
30. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo ;
- 40 31. (3*S*)-3-([(6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;

32. *N*-[(1*S*)-1-(2-amino-2-oxoetil)-2,2-dimetilpropil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
33. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-{(1*S*)-2,2-dimetil-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]propil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 5 34. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-[2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
35. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-1-{2-[(1,1,1-trifluoroetil)amino]-2-oxoetil}-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 10 36. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-1-{2-[ciclopropil(metil)amino]-2-oxoetil}-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
37. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-1-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
38. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-1-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 15 39. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(2*S*)-1-ciano-3,3-dimetilbutan-2-il]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
40. *cis*-1-[[[3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 20 41. *cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
42. *cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
43. *cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 25 44. *cis*-1-[[[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo.

Debe indicarse que los compuestos anteriores se han denominado en nomenclatura IUPAC mediante el programa informático ACD/Name, versión 10.0, Advanced Chemistry Development, Inc.: Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2006.

- 30 En el texto siguiente, se entiende por grupo protector (GP) un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se proporcionan ejemplos de grupos protectores, así como de métodos de protección y de desprotección, en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).
- 35 Se entiende por grupo saliente (T) en lo que sigue, un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo puede reemplazarse así fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución nucleófila o durante una reacción de acoplamiento organometálico, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.
- 40

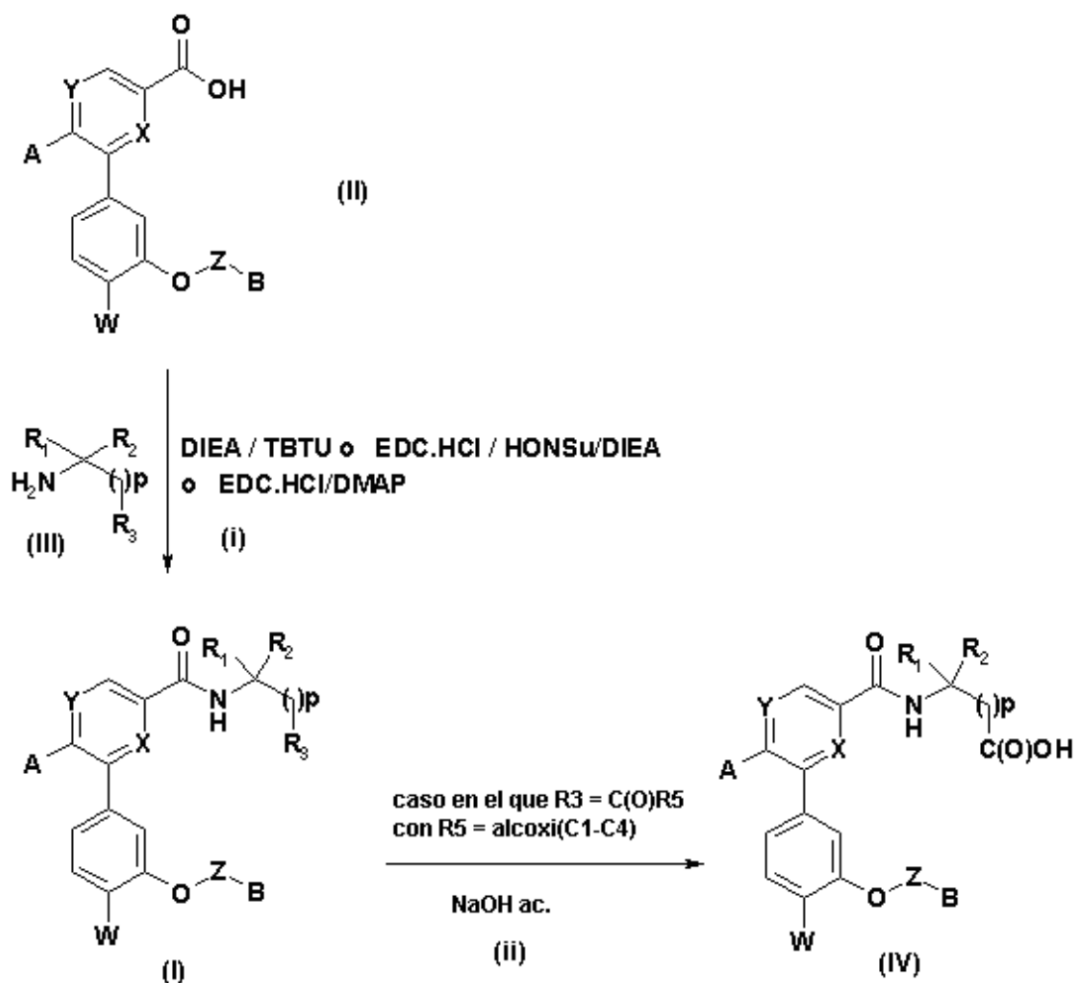
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) según el procedimiento que sigue, ilustrado en el esquema de síntesis N°1.

- 45 El acoplamiento peptídico efectuado entre el ácido (II) y las aminas de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de *N*-{(1*H*-benzotriazol-1-iloxi) (dimetilamino)metiliden}-*N*-metilmetanaminio (TBTU) o hidrocloreto de *N*-[3-(dimetilamino)propil-*N*'-etilcarbodiimida (EDC.HCl) con o sin *N*-hidroxisuccinimida

(HONSu) y una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) y en un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo o DMF permite obtener los compuestos de fórmulas (I) según la invención (etapa i). Las aminas de fórmula (III) se sintetizan a partir de métodos conocidos por el experto en la técnica.

- 5 En el caso en el que $R_3 = C(O)R_5$ con R_5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4), se pueden igualmente saponificar los compuestos de fórmula (I) mediante una base mineral fuerte tal como hidróxido de sodio en una mezcla binaria tal como agua/metanol mantenida a T.A. o calentada a reflujo para dar lugar, después de acidificación, a los ácidos de fórmula (IV) (etapa ii).

Esquema de síntesis 1 :

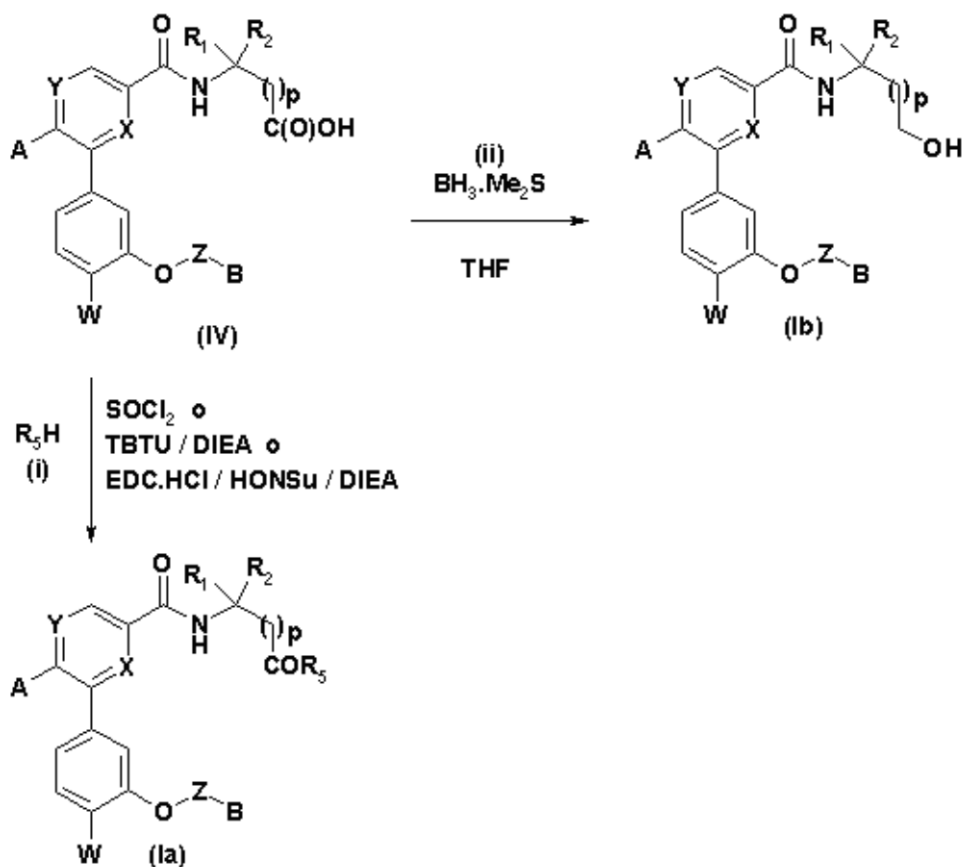


- 10 De otra forma, se pueden preparar los compuestos de fórmula (Ia), que corresponden a los compuestos de fórmula (I) para los que $R_3 = C(O)R_5$, según el procedimiento que sigue e ilustrado en el esquema de síntesis N°2 :

La reacción entre el ácido (IV) y el alcohol o la amina R_5H en presencia de cloruro de tionilo ($SOCl_2$) o de un agente de acoplamiento peptídico tal como TBTU o el sistema EDC.HCl/HONSu, de una base orgánica tal como DIEA y en un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo o DMF permite obtener los compuestos de fórmula (Ia) según la invención (etapa i).

Más particularmente, los compuestos de fórmula (Ib), que corresponden a los compuestos de fórmula (I) para los que $R_3 = -CH_2XR_8$, siendo X un átomo de oxígeno y R_8 un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reducción del ácido (IV) mediante un agente reductor tal como el complejo borano sulfuro de dimetilo y en un disolvente aprótico tal como THF (etapa ii).

Esquema de síntesis 2 :



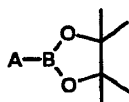
Los compuestos (II) y (IV) pueden prepararse según el procedimiento que sigue, ilustrado en el esquema 3.

- 5 Cuando, en el compuesto de partida de fórmula (XIII), X representa un átomo de nitrógeno, Y representa un átomo de carbono (es decir, un grupo de fórmula $-\text{CR}_4-$ tal como se ha definido respecto a los compuestos de fórmula (I) según la invención), o bien X representa un átomo de carbono, Y representa un átomo de nitrógeno, o X e Y representan un átomo de nitrógeno, se puede efectuar en una etapa (i) una reacción de acoplamiento de tipo SUZUKI catalizada por un derivado de paladio (0) tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ o de paladio (II) tal como dicloruro de $[1,1'\text{-bis(ciclopentadienildifenilfosfina)ferroceno}]$ paladio (II) $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ entre el
- 10 compuesto de fórmula (XIII) (en el que Q = OH o Br y T = átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o yodo) y un ácido borónico de fórmula (XI), en la que GP representa un grupo bencilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi, en presencia de una base mineral débil tal como fosfato de potasio o K_2CO_3 y en un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF) ó 1,4-dioxano a la temperatura de aproximadamente 95°C . Esta reacción permite sustituir regiosselectivamente la función T por el núcleo fenoxi (XI) para dar lugar al compuesto (X).

- 15 La función OH del compuesto (X) se transforma en un grupo saliente tal como trifluorometanosulfonato (OTf), en la etapa (ii), mediante el anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y en un disolvente tal como diclorometano (DCM) para dar lugar al compuesto de fórmula (IX).

El grupo trifluorometanosulfonato así obtenido permite en la etapa (iii), gracias a su reactividad, introducir el núcleo A por una reacción de acoplamiento organopaladio de tipo :

- 20 • bien SUZUKI entre el compuesto (IX) y un ácido o un éster borónico de fórmulas respectivas $\text{A-B}(\text{OH})_2$ o



en presencia de una cantidad catalítica de derivado de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en presencia de una base mineral débil tal como fosfato de potasio y de un disolvente polar aprótico tal como DMF, a la temperatura de 90°C ;

- 5 • bien STILLE entre el compuesto (IX) y un derivado ariltributilestanano o heteroarilestanano ASnBu_3 en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (CuI) y de un derivado de paladio (II) tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y de un disolvente polar aprótico tal como 1,4-dioxano a la temperatura de 90°C ;

Se obtiene así el compuesto (VIII).

- 10 Alternativamente, se puede realizar una inversión de reactividad efectuando una secuencia de dos reacciones: BORILACIÓN/ SUZUKI-MYAUURA (etapas iv y v respectivamente) a partir del derivado (IX) y de un halogenuro de arilo o de heteroarilo A-T (T representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo o yodo). La reacción de SUZUKI-MYAUURA se efectúa sobre el intermedio (XII) en presencia de una cantidad catalítica de un derivado de paladio (o) tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, de una base mineral débil tal como carbonato de potasio y en una mezcla de disolventes binaria tal como DME/agua a la temperatura de 80°C aproximadamente. Además, la función dioxaborolanilo del derivado (XII) se obtiene a partir del grupo trifluorometanosulfonilo del derivado (IX), por reacción
- 15 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en presencia de una cantidad catalítica de un derivado de paladio (II) tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, de una base débil tal como acetato de potasio y en un disolvente apolar tal como tolueno a la temperatura de 110°C aproximadamente.

Se obtiene así el compuesto (VIII).

- 20 La desprotección de la función fenol del compuesto de fórmula (VIII) con tribromuro de boro a -78°C, ácido trifluoroacético (TFA) a T.A. o cloruro de hidrógeno a 0°C en DCM (etapa (vi)) da lugar al compuesto de fórmula (VII).

La introducción del grupo Z-B en la etapa (vii) puede efectuarse :

- 25 • bien por alquilación del compuesto (VII) con un derivado clorado Cl-Z-B en presencia de una base mineral débil tal como carbonato de cesio y en un disolvente polar aprótico tal como DMF a una temperatura comprendida entre 80 y 100°C, tal como 90°C,
- 30 • bien por reacción de MITSUNOBU entre el compuesto (VII) y un alcohol de fórmula HO-Z-B en presencia de trifenilfosfina, de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), y de una cantidad catalítica de base orgánica débil tal como TEA a 0°C en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF).

El compuesto de fórmula (VI) se saponifica en la etapa (viii), mediante una base mineral fuerte tal como hidróxido de potasio en una mezcla agua/metanol mantenida a T.A. o calentada a reflujo, para dar lugar, después de acidificación con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico (HCl) 1N, al compuesto (II).

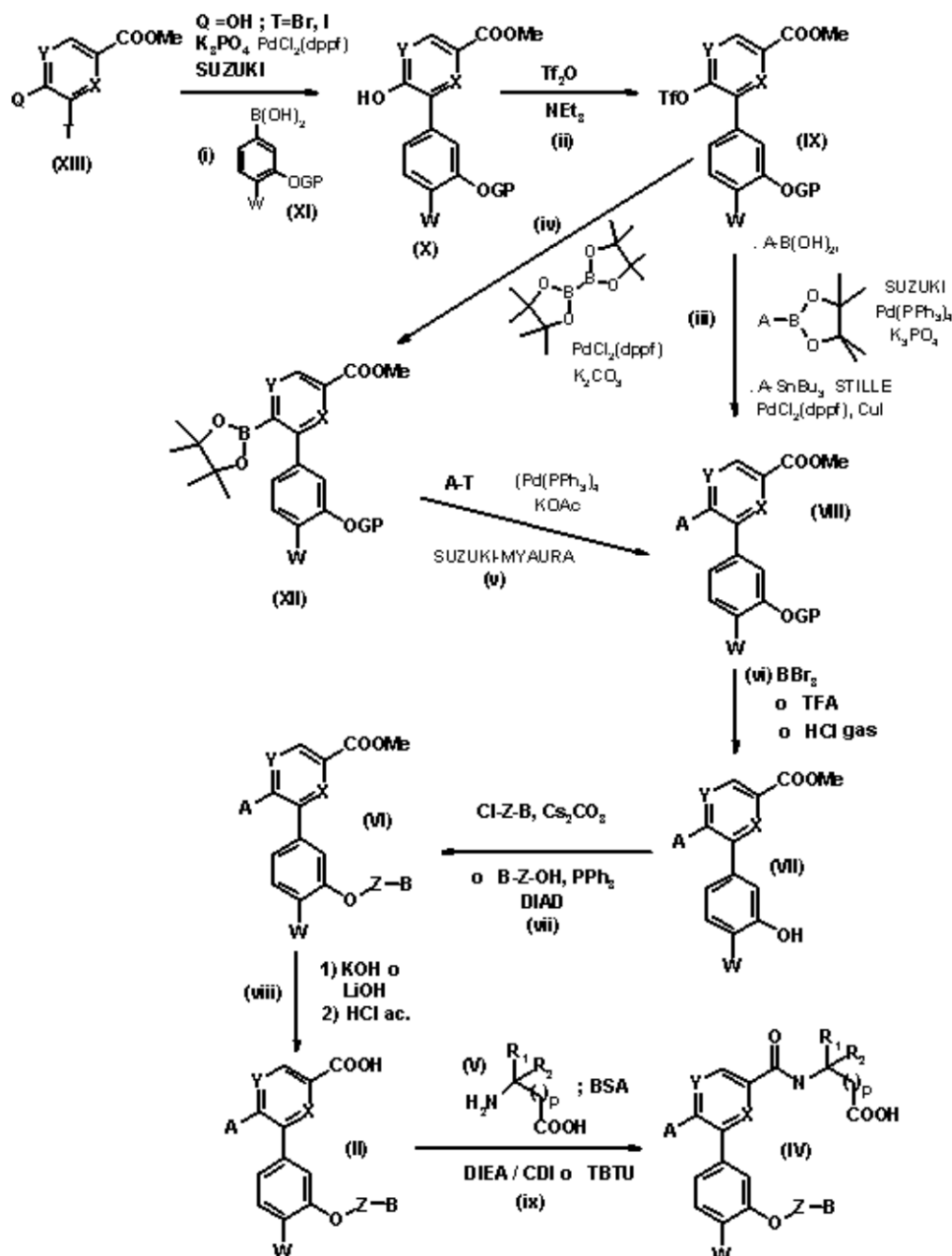
En el marco de la presente invención por T.A., se entiende una temperatura comprendida entre 20 y 25°C.

- 35 Una reacción de acoplamiento peptídico (etapa (ix)) entre el compuesto (II) y las aminas de fórmula (V) en presencia de un agente de acoplamiento tal como carbonildiimidazol (CDI), tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanaminio (TBTU) o el sistema EDC.HCl/HONSu y de una base orgánica tal como DIEA y en un disolvente polar aprótico tal como DMF o N-metilpirrolidinona (NMP) o acetonitrilo a T.A. da lugar a los compuestos de fórmula (IV).

40

45

Esquema 3



En los esquemas 1, 2 y 3, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describen sus modos de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen en la misma o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (II). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en las tablas siguientes, que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes:

	AcOEt	Acetato de etilo
	AcOH	Ácido acético
	BSA	N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida
5	CDI	Carbonildiimidazol
	CuI	Ioduro de cobre
	DCM	Diclorometano
	DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
10	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
15	EDC.HCl	Hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etil carbodiimida
	EtOH	Etanol
	h	Hora(s)
	min	Minutos
	HCl	Ácido clorhídrico
20	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KOAc	Acetato de potasio
	KOH	Hidróxido de sodio
	K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio o tetraoxofosfato de tripotasio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
25	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NMP	N-metilpirrolidinona
	PdCl ₂ (dppf)	Dicloruro de [1,1'-bis(ciclopentadienildifenilfosfina)ferroceno] paladio (II)
30	Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	TBTU	Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanaminio.
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
35	THF	Tetrahidrofurano
	T.A.	Temperatura ambiente.

Los espectros de masa se obtienen en las condiciones de acoplamiento LC/MS siguientes : Columna : Kromasil 50x2,1 mm 6,5 µm

Eluyentes: A = CH₃CN / TFA (1.000 / 0,5)

B = H₂O / CH₃CN / TFA (1.000 / 30 / 0,5)

Gradientes	t (mm)	%A	%B	Caudal (ml/mm)
	0	0	100	0,5
	12	100	0	0,5
	15	100	0	0,5

5 El tiempo de retención se indica con Tr.

Los espectros de resonancia magnética del protón (RMN1H), tales como se describen más adelante, se registran a 400MHz en DMSO-d₆, utilizando el pico del DMSO-d₅ como referencia. Los desplazamientos químicos d se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = masivo o singlete ancho; H = protón.

10 **Ejemplo 1: Hidrocloruro de 1-[[[3,5-dicloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (compuesto N°1)**

La síntesis de 6-bromo-5-hidroxi-2-piridina carboxilato de metilo se realiza según un procedimiento ya descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., 1996, 4623-4633).

1.1 2-[(4-metoxibencil)oxil]-1-cloro-4-iodobenceno

15 Una suspensión de 300 g (1.179 mmoles) de 2-cloro-5-yodofenol, 184 g (1.179 mmoles) de cloruro de 4-metoxibencilo y 195,5 g (1.415 mmoles) de K₂CO₃ anhidro en 1,2 L de DMF anhidro se agita 5 h a 70°C y se lleva a T.A.. El medio de reacción se reparte en 3 L de una mezcla éter/agua 2:1. La fase orgánica se lava con 2 x 1 L de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida y el resto se obtenido espesa en pentano. Se obtienen así 406 g de 2-[(4-metoxibencil)oxil]-1-cloro-4-yodobenceno en forma de polvo beige.

20 Rendimiento = 92 %.

F(°C) = 72.

1.2 Ácido [3-[(4-metoxibencil)oxil]-4-clorofenil]borónico

25 A una disolución de 145 g (387 mmoles) de 2-[(4-metoxibencil)oxil]-1-cloro-4-yodobenceno en 1,2 L de THF anhidro situada bajo argón y agitada a -50°C, se añaden gota a gota 220 mL (440 mmoles) de una disolución de iPrMgCl 2N en THF manteniendo la temperatura entre -40 y -50°C. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a -10°C y la agitación se mantiene 1 h. Se añaden 94 mL (406 mmoles) de borato de triisopropilo y se deja que la mezcla de reacción vuelva lentamente a 0°C. Después de 2 h de agitación, la mezcla se trata con 500 mL de una disolución acuosa de HCl 5N y se extrae con éter (2 x 600 mL). La fase orgánica se lava con 2 x 1 L de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se espesa en 300 mL de pentano, se filtra sobre frita y se lava con 200 mL de pentano. Se obtienen así 96 g de ácido [3-[(4-metoxibencil)oxil]-4-clorofenil]borónico en forma de sólido blanco.

30 Rendimiento = 84 %.

F(°C) = 148 (descomposición).

1.3 6-[3-[(4-metoxibencil)oxil]-4-clorofenil]-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo

35 Una disolución de 80 g (345 mmoles) de 6-bromo-5-hidroxi-2-piridina carboxilato de metilo y 146 g (499 mmoles) de ácido [3-[(4-metoxibencil)oxil]-4-clorofenil]borónico en 1.600 mL de dioxano anhidro se agita 15 min con burbujeo de argón y se añaden 143 g (1.034 mmoles) de K₂CO₃ anhidro y 14 g (17,2 mmoles) de PdCl₂(dppf). El medio de reacción se agita 10 h a 95°C bajo argón, se enfría a T.A. y se reparte a T.A. en 2 L de AcOEt y 350 mL de una disolución acuosa de HCl 1 N. La fase orgánica se lava con 300 mL de una disolución acuosa de HCl 1 N y 600 mL de agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de concentrar bajo presión reducida, el precipitado se recoge con 500 mL de una mezcla pentano / DCM 7:3, se filtra y se lava con 200 mL de pentano. Se obtienen así 105 g de 6-[3-[(4-

metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo marrón utilizado tal cual en la etapa siguiente

Rendimiento = 76 %.

F(°C) = 202

5 1.4 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 115 g (287 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo en 1.200 mL de DCM se añaden 121,3 mL (863 mmoles) de TEA. La mezcla se solubiliza progresivamente y se enfría a -20°C bajo argón. Se añaden gota a gota 54,5 mL (331 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico manteniendo la temperatura a -20°C. Después de 3 h a -10°C, el medio de reacción se recoge con 1L de DCM y se lava con 2 x 1L de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente pentano / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 138 g de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo en forma de cristales blancos.

Rendimiento = 90 %.

15 F(°C) = 89.

1.5 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 30 g (56 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo y 28,6 g (113 mmoles) de 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en 500 mL de tolueno anhidro se agita 15 min con burbujeo de argón, se añaden 16,6 g (169 mmoles) de KOAc anhidro y 2,3 g (2,82 mmoles) de PdCl₂(dppf) y se calienta la mezcla de reacción 26 h a 110°. La mezcla de reacción se reparte en 800 mL de una mezcla AcOEt/disolución salina concentrada 1:1. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 22,4 g de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo en forma de una cera.

Rendimiento = 78 %.

1.6 2'-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo

En una suspensión de 1 g (1,96 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo y 0,58 g (2,55 mmoles) de 2-bromo-3,5-dicloropiridina en 10 mL de una mezcla DME/agua 2 :1, se burbujea argón durante 10 min y se añaden sucesivamente 0,81 g (5,88 mmoles) de K₂CO₃ y 0,159 g (0,14 mmoles) de Pd(PPh₃)₄. La mezcla de reacción se calienta 4h a 80°C, se enfría y se diluye en 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lava con 2x20mL de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano/AcOEt de 0 a 40% de AcOEt lo que da lugar a 0,4 g de 2'-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 38 %.

1.7 3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo

A una disolución de 0,4 g (0,75 mmoles) de 2'-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-piridina-6'-carboxilato de metilo en 8 mL de DCM anhidro enfriada bajo argón a 0°C se añaden 0,6 mL de TFA. Después de 2 h de agitación a T.A., el medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 10 mL de AcOEt y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de extraer, la fase acuosa se vuelve a extraer con 10 mL de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 mL de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente heptano / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 0,27 g de 3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 89 %.

1.8 3,5 -dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo

A una disolución de 2g (4,88 mmoles) de 3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en 20 mL de DMF anhidro situada bajo argón se añaden 1,15 g (7,32 mmoles) de hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropano-1-amina y 4,77 g (14,64 mmoles) de carbonato de cesio. El medio de reacción se agita 18 h a 90°C, se enfría a T.A. y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con 250 mL de AcOEt y se lava con 250 mL de una disolución acuosa al 5 % de Na₂CO₃ y 100 mL de agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM/metanol de 0 a 15% de metanol. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 1,82 g de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en forma de goma.

Rendimiento = 80 %.

1.9 Ácido 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico

A una disolución de 1,82 g (3,9 mmoles) de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en 50 mL de EtOH y 10 mL de agua se añaden 0,34 g (6,06 mmoles) de KOH. El medio de reacción se agita 18 h a T.A. y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 6,1 mL de una disolución acuosa de HCl 1N (6,1 mmoles) y 100 mL de una mezcla DCM/MeOH 9 : 1. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, lo que permite obtener 1,8 g de ácido 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico en forma de goma. Rendimiento = 95 %.

1.10 Hidrocloreto del ácido 1-[(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico

A una disolución de 1,49 g (3,1 mmoles) de ácido 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico en 15 mL de NMP anhidro se añaden bajo argón 1,62 mL (9,3 mmoles) de DIEA y 2,83 g (8,82 mmoles) de TBTU. Paralelamente, se lleva a 90°C con agitación y bajo argón una mezcla de 421 mg (2,94 mmoles) de ácido 1-aminociclohexano carboxílico y de 1,51 mL (6,19 mmoles) de BSA en 15 mL de acetonitrilo anhidro. Después de 2 h, el medio se solubiliza completamente y la disolución se lleva a T.A. y se añade a la disolución ácido 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico activado con TBTU. Después de 2 h de agitación a T.A., se añaden 10 mL de una disolución acuosa 0,5 N de HCl y la agitación se mantiene 18 h. El medio de reacción se reparte en una mezcla de 100 mL de DCM/MeOH 9 : 1 y 10 mL de agua. Después de extraer, la fase acuosa se extrae de nuevo con 10 mL de una mezcla DCM/MeOH 9 : 1. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente HCl acuoso 10⁻²N / acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo. Después de concentrar bajo presión reducida y de una liofilización, se obtiene 1 g de hidrocloreto del ácido 1-[(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 50 %.

F(°C) = 165

1.11. Hidrocloreto de 1-[(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo

A una disolución de 300 mg (0,47 mmoles) de hidrocloreto del ácido 1-[(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico en 10 mL de metanol y enfriada a 0°C se añaden 0,07 mL (0,93 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se lleva a T.A. y se agita durante 20 h y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 20 mL de éter y se espesa. Después de secar bajo presión reducida, se obtienen 268 mg de hidrocloreto de 1-[(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 87 %.

F(°C) = 168

M = C₃₀H₃₃Cl₃N₄O₄ = 618 ; M+H = 619 ; Tr = 1,14 min.

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 9,90 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 7,40 (d, 2H) ; 6,80 (d, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (s, 6H) ; 2,20 (m, 4H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,7 – 1,3 (m, 6H).

Ejemplo 2: Hidrocloruro de (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo (compuesto N°31)

2.1 Ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridina-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia de desbencilación/O-alkilación/saponificación descrita en los ejemplos 1.7, 1.8 y 1.9 respectivamente, se obtienen, a partir de 665 mg (1,35 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(2-clorofenil)piridina-2-carboxilato de metilo, 181 mg de hidrocloruro del ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridina-2-carboxílico en forma de goma.

Rendimiento = 28 %.

2.2 Hidrocloruro del ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoico

A una mezcla de 674 mg (1,4 mmoles) de hidrocloruro del ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridina-2-carboxílico en 7 mL de DMF anhidro, se añaden sucesivamente bajo argón y a T.A., 240 mg (2,1 mmoles) de N-hidroxisuccinimida y 401 mg (2,1 mmoles) de EDC.HCl. Después de 18 h de agitación se añaden sucesivamente al medio de reacción 1,31 mL (7,7 mmoles) de DIEA y 304 mg (1,51 mmoles) de (3S)-3-amino-4,4-dimetilpentanoato de terc-butilo (J.Org.Chem., 1999, 64, 6411-6417). La agitación se continúa 18 h a T.A. y la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se trata 18 h a T.A. con 0,25 mL (3 mmoles) de una disolución acuosa de HCl 12N en 30 mL de ácido fórmico y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente HCl acuoso 10^{-2} N / acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo, se obtienen, después de liofilizar, 500 mg de hidrocloruro del ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 59 %.

F (°C) = 170

2.3. Hidrocloruro de (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo

Según el modo de operación descrito en el ejemplo 1.11, la esterificación de 217 mg (0,356 mmoles) de hidrocloruro del ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoico con 0,05 mL (0,71 mmoles) de cloruro de tionilo en 4 mL de metanol da lugar, después de espesar en 20 mL de éter y de una liofilización, a 196 mg de hidrocloruro de (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 94 %.

F(°C) = 126

$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 0,1, MeOH)

M = $C_{31}H_{37}Cl_2N_3O_4$ = 585 ; M+H = 586 ; Tr = 1,14 min.

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,15 (s, 1H) ; 8,45 (dd, 1H) ; 8,10 (dd, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,20 (d, 1H) ; 6,95 (dd, 1H) ; 4,35 (td, 1H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,55 (d, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (d, 6H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,15 (m, 2H) ; 0,95 (d, 9H).

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 1-([3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (compuesto N°5)

3.1 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo

El acoplamiento de Suzuki-Myaura efectuado entre 1 g (1,96 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo y 526 mg (2,55 mmoles) de 2-bromo-3-cloro-5-metilpiridina según el ejemplo 1.6 da lugar a 637 mg de 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 64 %.

3.2 Ácido 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación/saponificación descrita en los ejemplos 1.7., 1.8. y 1.9. respectivamente, se obtienen a partir de 338 mg (0,66 mmoles) de 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo, 134 mg de ácido 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico en forma de goma marrón.

Rendimiento = 45 %.

3.3. Hidrocloruro de 1-aminociclohexano carboxilato de metilo

En una suspensión de 2 g (14 mmoles) de ácido 1-aminociclohexano carboxílico en 20 mL de metanol, se burbujea cloruro de hidrógeno durante 2 minutos. A la disolución obtenida, se añaden 1,2 mL (16,8 mmoles) de cloruro de tionilo y el medio de reacción se lleva 6 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se concentra bajo presión reducida y el resto obtenido se recoge con 5 mL de metanol. Se añaden 50 mL de éter con el fin de precipitar 2,3 g de hidrocloruro de 1-aminociclohexano carboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 85 %.

F(°C) = 240

3.4. Hidrocloruro de 1-[(3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo

A una suspensión de 134 mg (0,29 mmoles) de ácido 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico en 5 mL de acetonitrilo anhidro se añaden sucesivamente 0,18 mL (1,02 mmoles) de DIEA y 56 mg (0,29 mmoles) de hidrocloruro de 1-amino-ciclohexano carboxilato de metilo. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden 112 mg (0,35 mmoles) de TBTU. Después de 18 h de agitación entre 0 y 10°C, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida y se recoge en 20 mL de una mezcla AcOEt/éter 1:1. Después de lavar con 10 mL de agua y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. Al resto recogido con 5 mL de DCM, se añaden 0,2 mL (0,1 mmoles) de una disolución de HCl 2N en éter y 20 mL de éter anhidro lo que permite precipitar 139 mg de hidrocloruro de 1-[(3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 80 %.

F (°C) = 152

M = C₃₁H₃₆Cl₂N₄O₄ = 598 ; M+H = 599 ; Tr = 1,11 min.

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,25 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,10 (t, 2H) ; 7,85 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 4,00 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (d, 6H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,20 (m, 4H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,70- 1,30 (m, 6H).

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 1-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo (compuesto N°4)**4.1. 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxilato de metilo**

Una disolución de 2,6 g (4,88 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 1.4) y de 880 mg (6,48 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico en 20 mL de DMF anhidro se agita 15 min con burbujeo de argón, se añaden 1,27 g (6 mmoles) de K₃PO₄ anhidro y 0,58 g (0,5 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y la mezcla de reacción se agita 18 h a 90°C bajo argón. A continuación el medio de reacción se reparte a T.A. en 120 mL de una mezcla éter/AcOEt/agua 1:1:2. Después de extraer, la fase acuosa se vuelve a extraer con 10 mL de AcOEt, las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 4 x 30 mL de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente heptano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 1,8 g de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi]-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 81 %.

4.2. Ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxílico.

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación/saponificación descrita en los ejemplos 1.7, 1.8 y 1.9 respectivamente, se obtienen, a partir de 5,3 g (11 mmoles) de 6-[3-[(4-metoxibencil)oxi-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxilato de metilo y de 1,4 g (8,9 mmoles) de hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropano-1-amina, 3,9 g de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxílico en forma de goma.

Rendimiento = 81 %.

F (°C) = 146-150

4.3. Hidrocloreto de 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo

Según el modo de operación descrito en el ejemplo 3.5, el acoplamiento peptídico efectuado entre 300 mg (0,71 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxílico y 137 mg (0,71 mmoles) de hidrocloreto de 1-aminociclohexano carboxilato de metilo da lugar, después de espesar, a 190 mg de hidrocloreto de 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 48 %.

F (°C) = 115

M = C₃₂H₃₈ClN₃O₄ = 563 ; M+H = 564 ; Tr = 1,18 min.

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 10,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,40-7,20 (m, 6H) ; 7,05 (dd, 1H) ; 3,85 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (d, 6H) ; 2,20 (d, 2H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,90 (s, 3H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,70 – 1,30 (m, 6H).

Ejemplo 5: Hidrocloreto de *cis*-1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo (compuesto N°42)**5.1. Hidrocloreto de *cis*-1-amino-4-hidroxyciclohexano carboxilato de metilo**

Según el modo de operación descrito en el ejemplo 3.4, la esterificación de 1,41 g (7,21 mmoles) de ácido *cis*-1-amino-4-hidroxyciclohexano carboxílico (J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1999) pp 3375-3379), con 0,62 mL (8,65 mmoles) de cloruro de tionilo en 30 mL de metanol da lugar a 1,5 g de hidrocloreto de *cis*-1-amino-4-hidroxyciclohexano carboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 100 %.

F(°C) = 160.

5.2. Hidrocloreto de *cis* 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo

A una suspensión de 467 mg (1,1 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxílico (ejemplo 4.2) en 11 mL de DMF anhidro se añaden sucesivamente bajo argón y a T.A. 139 mg (1,21 mmoles) de N-hidroxi succinimida y 232 mg (1,21 mmoles) de EDC.HCl. La mezcla de reacción se agita 24 h a T.A. y se añaden a la disolución amarilla y transparente 253 mg (1,21 mmoles) de hidrocloreto de *cis*-1-amino-4-hidroxyciclohexano carboxilato de metilo y 1 mL (5,94 mmoles) de DIEA. Después de otras 16 h de agitación a T.A., el medio de reacción se diluye en 30 mL de AcOEt y la fase orgánica se lava con 3 x 20 mL de agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de concentrar bajo presión reducida, el resto obtenido se recoge con una mezcla de 5 mL de metanol y 1,5 mL de una disolución acuosa de HCl 1N (1,5 mmoles) y se purifica por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente HCl acuoso 10⁻² N/acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo en 90 minutos. Después de concentrar bajo presión reducida y de liofilizar, se obtienen 252 mg de hidrocloreto de *cis* 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 37 %.

F (°C) = 244 °C

M = C₃₂H₃₈ClN₃O₅ = 579 ; M+H = 580 ; Tr = 7,2 min (gradiente de 20 min.).

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 9,80 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H); 8,05 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 5H); 6,95 (dd, 1H); 4,75 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,20 (m, 2H) ; 2,85 (s, 6H); 2,30 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,90 (s, 3H) ; 1,80 (m, 4H) ; 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 6: Hidrocloruro de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil}propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida (compuesto N°34)

6.1 Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.2, el acoplamiento peptídico efectuado entre 425 mg (1 mmol) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxílico (*ejemplo 4.2*) y 206 mg (2,05 mmoles) de (3S)-3-amino-4,4-dimetilpentanoato de terc-butilo (J.Org.Chem. , 1999, 64, 6411-6417) da lugar a 390 mg de hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 66%

F(°C) = 130

$[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$; (c=0,1 ; MeOH)

6.2 Hidrocloruro de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil}propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida

A una disolución de 250 mg (0,42 mmoles) de hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico y 49 mg (0,51 mmoles) de metanosulfonamida en 2 mL de DCM se añaden sucesivamente 52 mg (0,42 mmoles) de DMAP y 89 mg (0,47 mmoles) de EDC.HCl. El medio de reacción se agita 16 h a T.A.. Se añaden de nuevo 0,42 mmoles de EDC.HCl y 0,42 mmoles de metanosulfonamida y la mezcla de reacción se agita durante 3 días más y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con 100 mL de AcOEt y la fase orgánica se lava con 30 mL de agua y 30 mL de una disolución acuosa 4M de NaHCO₃. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM/metanol de 0 a 10% de metanol. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge con 2 mL de metanol y 0,5 mL de una disolución acuosa de HCl 1N y se purifica por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente HCl 10⁻²N: acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo en 90 minutos. Después de concentrar bajo presión reducida y de una liofilización, se obtienen 130 mg de hidrocloruro de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil}propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 46 %.

F(°C) = 138 °C

$[\alpha]_D^{22} = -45^\circ$; (c=0,5 ; MeOH)

M = C₃₂H₄₄ClN₄O₅S = 628 ; M+H = 629 ; Tr =1,06 min.

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 11,80 (d, 1H); 10,30 (s, 1H) ; 8,40 (t, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,30 (m, 5H) ; 7,15 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H) ; 4,35 (t, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,05 (s, 3H) ; 2,80 (s, 6H); 2,65 (m, 2H) ; 2,10 (m, 2H); 1,90 (s, 3H) ; 1,00 (d, 9H).

Ejemplo 7: Hidrocloruro de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida (compuesto N°37)

A una disolución de 250 mg (0,42 mmoles) de hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico (*ejemplo 6.1*) en 2 mL de THF se añaden gota a gota bajo argón 1,06 mL (2,12 mmoles) de una disolución de complejo borano-sulfuro de dimetilo 2N en THF. El medio de reacción se agita 16 h a T.A. y se diluye en 10 mL de metanol anhidro. La disolución obtenida se concentra bajo presión reducida y el resto se recoge con 20 mL de metanol y se concentra de nuevo bajo presión reducida. El resto obtenido se disuelve en 20 mL de una mezcla THF/disolución acuosa de HCl 1N 1 : 1 y la disolución se lleva 4 h a reflujo. Después de enfriar y de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente HCl 10⁻²N/acetonitrilo de 0 a 100 % de acetonitrilo en 120 minutos. Después de concentrar bajo presión reducida y de liofilizar, se obtienen 50 mg de hidrocloruro de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 20 %.

F(°C) = 93

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 0,4, MeOH)

M = $C_{31}H_{40}ClN_3O_3$ = 537 ; M+H = 538 ; Tr = 1,06 min.

- 5 RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,10 (s, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8, 10 (dd, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,30 (m, 5H) ; 7,10 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H) ; 3,95 (t, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,80 (d, 6H) ; 2,10 (m, 2H); 1,90 (d, 3H); 1,85 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 0,95 (d, 9H).

Las tablas que siguen ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

- 10 Todos los compuestos descritos en las tablas se han obtenido en forma de hidrocloruro.

La tabla 1 ilustra los compuestos de fórmula (Ic) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que W representa un átomo de cloro, Z representa $-(CH_2)_3-$ y B representa $-N(CH_3)_2$.

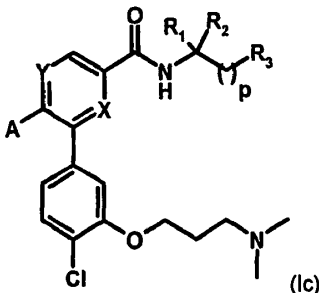
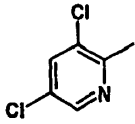
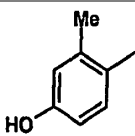
- 15 La tabla 2 ilustra los compuestos de fórmula (Id) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que W representa un átomo de cloro, Z representa $-(CH_2)_3-$ y B representa $-N(CH_3)_2$, p es igual a 0 y R3 representa C(O)OMe.

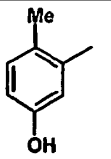
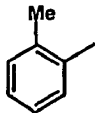
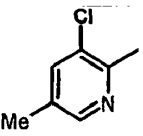
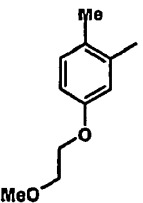
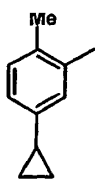
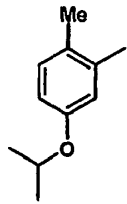
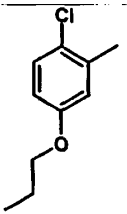
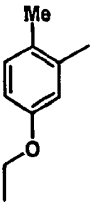
En estas tablas:

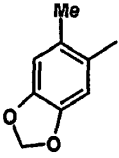
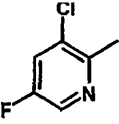
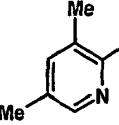
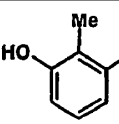
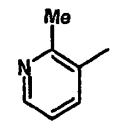
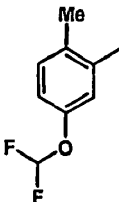
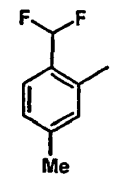
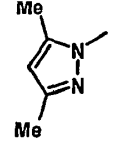
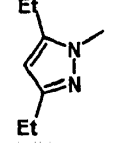
- Me, Et e i-Pr representan respectivamente los grupos metilo, etilo e isopropilo,
 - C(O)OAlquilo representa una función éster por ejemplo C(O)OMe representa una función éster metílico, C(O)OiPr representa una función éster isopropílico, etc,
 - C(O)NH₂ representa una función amida, etc
 - la columna PF indica el punto de fusión, en °C, del compuesto.
- 20

TABLA DE LOS COMPUESTOS

TABLA 1

								
N°	A	P	R ₂	R ₁	X	Y	R ₃	Punto de Fusión (°C)
1 Ej1		0			N	CH	C(O)OMe	168
2		0			N	CH	C(O)OMe	270

3		0		N	CH	C(O)OMe	166
4 Ej 4		0		N	CH	C(O)OMe	115
5 Ej 3		0		N	CH	C(O)OMe	152
6		0		N	CH	C(O)OMe	200
7		0		N	CH	C(O)OMe	114
8		0		N	CH	C(O)OMe	194
9		0		N	CH	C(O)OMe	117
10		0		N	CH	C(O)OMe	116

11		0		N	CH	C(O)OMe	138
12		0		N	CH	C(O)OMe	160
13		0		N	CH	C(O)OMe	176
14		0		N	CH	C(O)OMe	>250
15		0		N	CH	C(O)OMe	172
16		0		N	CH	C(O)OMe	119
17		0		N	CH	C(O)OMe	124
18		0		N	CH	C(O)OMe	158
19		0		N	CH	C(O)OMe	128

20		0		N	GN	C(O)OMe	118	
21		0		N	N	C(O)OMe	124	
22		1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OMe	166
23		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OMe	129
24		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	N	C(O)OMe	112
25		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OMe	130
26		0		N	CH	C(O)OMe	135	
27		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)O(CH ₂) ₂ O CH ₃	85
28		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OMe	93

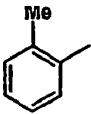
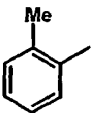
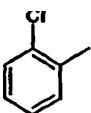
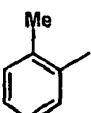
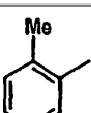
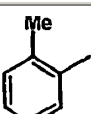
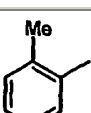
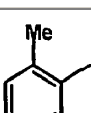
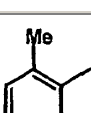
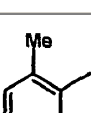
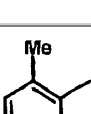
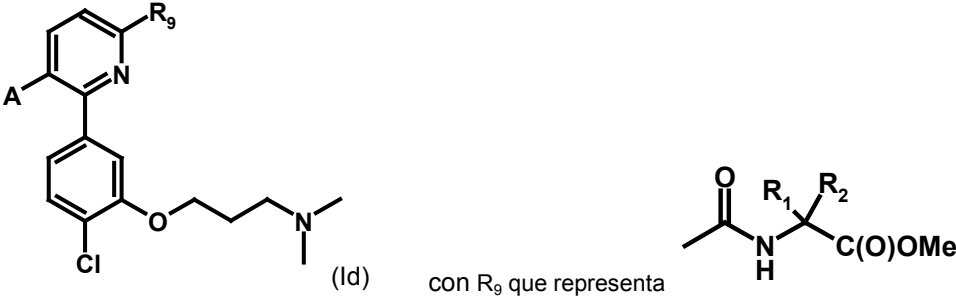
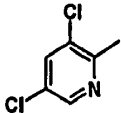
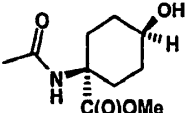
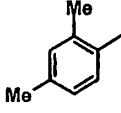
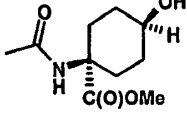
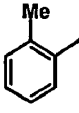
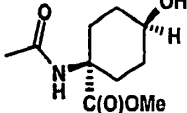
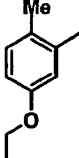
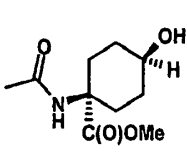
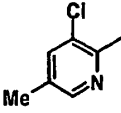
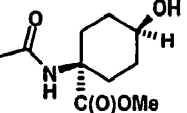
29		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OEt	90
30		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OiPr	190
31 Ej 2		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)OMe	126
32		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)NH ₂	152
33		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)NHMe	152
34 Ej6		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)NHSO ₂ Me	138
35		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)NHCH ₂ C F ₃	142
36		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	C(O)NH 	151
37 Ej7		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	CH ₂ OH	93
38		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	CH ₂ OMe	108
39		1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	N	CH	CN	140

TABLA 2

 (Id) con R₉ que representa			
N°	A	R ₉	Punto de Fusión (°C)
40			202
41			253
42 Ej 5			244
43			160
44			178

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos con el fin determinar las propiedades de los compuestos de la invención, en particular con un ensayo *in vitro* de movilización cálcica intracelular (ensayo FlipR) que utiliza dos antagonistas de la Urotensina II (los compuestos de la presente invención) del receptor GPR14 humano.

Este ensayo se describe a continuación :

1. Protocolo FlipR (Fluorometric Imaging Plate Reader)

1.1 Objetivo

El objetivo es medir la activación del Receptor GPR14 por la Urotensina II humana.

1.2. Principio del Ensayo

- 5 GPR14 es un receptor con 7 dominios transmembrana acoplado a Gq. Su activación por un ligando específico provoca un aumento de Ca^{2+} en la célula a través de la vía PLC (Fosfolipasa C), IP3 (Inositol-1,4,5-trifosfato) DAG (Diacilglicerol). El aumento de Ca^{2+} en la célula se mide mediante la sonda permeante Fluo4AM (sonda mono excitación, mono emisión) que se une al Ca^{2+} libre y emite a 520 nm. La sonda libre no es fluorescente en ausencia de Ca^{2+} .

1.3. Protocolo

Plan del experimento

- 10 1) Siembra de las células en el D-1 (Día-1) ó D-2
- 2) Incorporación/carga (D0) de la sonda (1 h)
- 3) Adición de los productos al FlipR y medida
- 4) Adición del ligando al FlipR y medida en presencia de los productos
- 5) Tratamiento y exportación de los datos

15 Células CHOGR14

Las células se cultivan en medio completo en Frascos T225. Para los experimentos, las células se subcultivan en 200µl de medio de cultivo en placas de 96 pocillos negras de fondo transparente a razón de 60.000 células/pocillo para una utilización en el D+1 ó 40.000 células/pocillo para una utilización en el D+2.

Incorporación del Fluo 4 M

- 20 El Fluo-4AM se prepara a 20 mM, se alicuota (50 µl) y se conserva a -20°C en ausencia de luz. Se prepara igualmente una disolución de ácido plurónico a 200mg/ml en DMSO (se conserva una semana a T.A. en ausencia de luz).

Las células se cargan con la mezcla Fluo-4AM + ácido plurónico (alícuota 50µl + 50µl de ácido plurónico) diluidas 1/100 en el tampón de medida.

- 25 Después de lavar los pocillos con 150 µl de tampón de medida (véase el anejo), las células se cargan de la manera siguiente :

- reparto de 100µl de tampón de medida en cada pocillo
- adición de 10µl de la mezcla Fluo-4AM + ácido plurónico diluida 1/100.

Las células se incuban 1 h a 37°C en ausencia de luz, en un incubador en presencia de 5% de CO_2 .

- 30 Las células se lavan 3 veces con 150 µl de tampón de medida para eliminar el exceso de sonda. Se añade un volumen de 150 µl de tampón a cada pocillo al finalizar el lavado.

Después de incubar las placas 20 min a T.A. en ausencia de luz, éstas se ponen en el FlipR con el fin de medir la fluorescencia.

El nivel de incorporación basal de Fluo-4 se verifica para cada placa ($\text{sd} < 10\%$) antes de la primera inyección.

- 35 Después de que la señal basal se estabilice, los compuestos inhibidores de GPR14 se inyectan con el FlipR en un volumen de 50 µl a partir de una placa de dilución efectuada en Biomek 2000 en tampón de medida. Se añade la Urotensina II (3 nM final, concentración igual a la CE_{50}) en un volumen de 50 µl con el FlipR en las células a partir de una placa madre a 15 nM diluida en el tampón de medida. El registro de los datos se efectúa en continuo durante toda la duración del experimento.

1.4. Análisis de los datos

Para cada placa, la fluorescencia basal antes de la inyección de los compuestos se normaliza por la función « spatial uniformity correction » del FlipR. Los valores de fluorescencia medidos antes de la inyección de la Urotensina II (min) así como los de la fluorescencia medida en el pico del efecto de la Urotensina II (max) se exportan a Excel. En cada placa, una serie de pocillos se trata con Urotensina sola en ausencia de compuesto inhibidor. Los valores de fluorescencia min y max para estos pocillos se promedian y permiten definir el 100 % del efecto de la Urotensina II.

Los porcentajes de inhibición calculados para cada concentración de inhibidor se calculan de la manera siguiente :

- para cada pocillo Uro II (Urotensina II) + inhibidor, cálculo del valor delta producto = max – min
- para los pocillos Uro II sola, cálculo del valor delta UroII (media max – media min)

10 El porcentaje de inhibición para cada concentración de producto se calcula como se describe a continuación :

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 \times (\text{delta Uro II} - \text{delta producto}) / \text{delta UroII}$$

1.5. Anejo

Composición del tampón de medida (en agua desmineralizada para preparar extemporáneamente)

	Csp 500 mL	CSP 1l	CSP 2 L
HBSS	50 mL	100 mL	200 mL
MgSO ₄ 19,72 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
Hepes	2,38 g	4,76 g	952g
Na ₂ CO ₃ 35 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
CaCl ₂ 14,7 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
BSA 10%	50 mL	100 mL	200 mL
HBSS = Disolución Salina Equilibrada de Hanks			
BSA = Albúmina de Suero Bovino			

Las diferentes disoluciones salinas pueden conservarse almacenadas 2 meses a 4°C.

15 Ajustar el volumen de H₂O y añadir el probenecid disuelto en sosa 1 N

+ Probenecid	0,355 g en 5 mL de NaOH 1N	0,71 g en 10 mL de NaOH 1N	1,42 g en 20 mL NaOH 1N
--------------	----------------------------	----------------------------	-------------------------

Verificar el PH 7,4.

1.6. Material

Urotensina II humana (Bachem H-4768)

Fluo-4AM (Molecular Probes (F14202 5 x 1mg)

20 Probenecid (Sigma P8761 100g)

Ácido Plurónico (Molecular Probes P6867)

HBSS 10x (Gibco 14185-045)

HEPES (ácido) (Sigma H3375)

Carbonato de sodio (Sigma S7795) Na_2CO_3

Sulfato de magnesio (Sigma M7774) MgSO_4

Cloruro de calcio (Sigma C5080) CaCl_2

5 Puntos negros (Molecular Devices 9000-0549)

Placas negras de 96 pocillos (Beckton Dickinson 356640)

DMSO (Sigma D 5879)

1.7. Resultados

10 Los compuestos ensayados tiene una CI_{50} en el ensayo FlipR inferior a 10.000 nM. Algunos de estos compuestos tienen una CI_{50} en el ensayo FlipR inferior a 1.000 nM, incluso inferior a 200 nM. Como ejemplos, los compuestos n° 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 18, 20, 24, 26, 29, 33, 36, 42, 44, de la tabla presentan CI_{50} de 1.600, 1.700, 630, 540, 330, 1.400, 566, 846, 1.080, 116, 102, 170, 253, 450, 450, 95, 660 nM, respectivamente.

15 Los compuestos según la invención pueden utilizarse por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de los receptores de la Urotensina II. Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido aceptable farmacéuticamente del compuesto de fórmula (I) o un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla racémica de este compuesto.

20 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, hipertensión portal, fibrosis hepática, restenosis post angioplastia, insuficiencias renales y más particularmente aguda y crónica de origen diabético y/o hipertensivo, diabetes, inflamación en general, fibrosis en general y aneurismas.

25 Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención de los trastornos del sistema nervioso central, incluyendo principalmente las enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia o enfermedades del sueño.

Los medicamentos que comprenden compuestos antagonistas de la Urotensina II tales como los compuestos según la invención encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención de los vómitos.

Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica en el tratamiento de determinados cánceres.

30 Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención del asma y de las enfermedades respiratorias.

Debe indicarse que los compuestos según la invención que tienen un grupo R3 correspondiente a una función éster, después de absorberse por vía oral, pueden sufrir una hidrólisis enzimática para liberar el ácido correspondiente y ser así útiles como profármacos.

35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto, un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla racémica de este compuesto así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

40 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

45 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración

sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

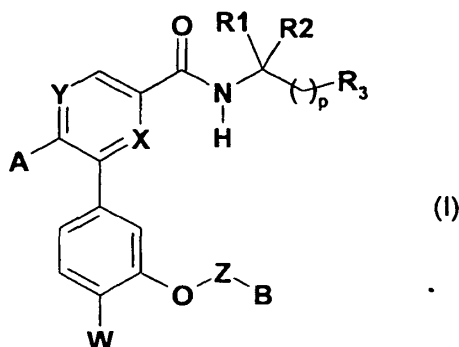
- 5 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 10 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente o un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla racémica de este compuesto.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que:

5 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) o alcoxi ;

A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4), halogenoalquilo, halogenoalcoxi, un grupo nitrilo ;

10

W representa un átomo de halógeno o un grupo halogenoalquilo ;

Z representa un grupo alquileo(C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo(C1-C4), hidroxilo y alcoxi(C1-C4) ;

15 B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C1-C4) ;

R₁ y R₂ representan :

- bien, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un grupo alquilo(C1-C4),

- bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : un grupo cicloalquilo(C3-C8), un grupo bicíclico con enlaces puente o un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxilo ;

20

R₃ representa :

25 bien un grupo C(O)R₅ con R₅ que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR₆R₇ con R₆ y R₇ independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquilo(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,

- bien un grupo -CH₂XR₈ con :

- X que representa un átomo de oxígeno y R₈ que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

- o X que representa un grupo NH y R₈ que representa un grupo alquilo(C1-C4)carbonilo, alquilo(C1-C4)carboxilo o alquilo(C1-C4)sulfonilo,

30

- bien un grupo nitrilo (CN) ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**

- 5 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno ;

A representa un grupo arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₅), alcoxi (C₁-C₄) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C₁-C₄), halogenoalquilo, halogenoalcoxi,

- 10 W representa un átomo de halógeno ;

Z representa un grupo alquilenos(C₁-C₄) ;

B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C₁-C₄),

R₁ y R₂ representan :

- 15 • bien, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₄),

bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre un grupo cicloalquilo(C₃-C₈) y un grupo tetracíclico con enlaces puente, pudiendo estar dicho sistema sustituido con uno o varios grupos hidroxilo ;

R₃ representa :

- 20 bien un grupo C(O)R₅ con R₅ que representa un grupo alcoxi(C₁-C₄) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un grupo NR₆R₇ con R₆ y R₇ independientemente el uno del otro que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₅), alquil(C₁-C₄)sulfonilo, halogenoalquilo,

- 25 • bien un grupo -CH₂XR₈ con X que representa un átomo de oxígeno y R₈ que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄),

• bien un grupo nitrilo (CN) ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

- 30 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₄-, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno ;

- 35 A representa un grupo arilo que está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₅), alcoxi(C₁-C₄), halogenoalcoxi, o representa un grupo heteroarilo que está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄);

W representa un átomo de halógeno,

Z representa un grupo alquilenos(C₁-C₄) ;

- 40 B representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo(C₁-C₄),

R₁ y R₂ representan :

• bien, R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo(C1-C4),

bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo(C3-C8) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos hidroxilo o un grupo adamantilo ;

R3 representa :

5 bien un grupo C(O)R5 con R5 que representa un grupo alcoxi(C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo NR6R7 con R6 que representa un átomo de hidrógeno y R7 que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C4)sulfonilo, halogenoalquilo,

10 • bien un grupo -CH₂XR8 con X que representa un átomo de oxígeno y R8 que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) ;

p representa un número entero igual a 0 ó 1,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado por que** es un hidrocloreuro.

15 5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se elige entre los compuestos siguientes :

1-((3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

20 1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(5-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

25 1-((3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

30 1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(5-ciclopropil-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(5-isopropoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-propoxifenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

35 1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

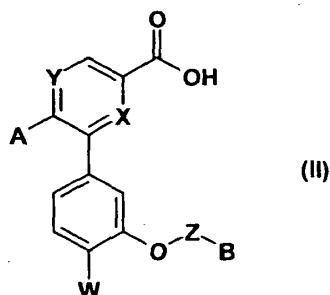
1-((6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

40 1-((3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;

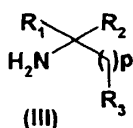
- 1-[(2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3,5-dimetil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 5 1-[(2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[5-(difluorometoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 10 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil)-5-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 15 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piracin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piracin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 20 (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilpentanoato de metilo ;
- (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piracin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 25 (3*S*)-3-[(3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 2-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxilato de metilo ;
- 30 (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo ;
- (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de etilo ;
- 35 (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo ;
- (3*S*)-3-[(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 40 *N*-[(1*S*)-1-(2-amino-2-oxoetil)-2,2-dimetilpropil]-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;

- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 5 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-{2-[(1,1,1-trifluoroetil)amino]-2-oxoetil}-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-{2-[ciclopropil(metil)amino]-2-oxoetil}-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 10 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(2S)-1-ciano-3,3-dimetilbutan-2-il]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 15 *cis*-1-[[[3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 20 *cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;
- cis*-1-[[[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo.
- 25 **6.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se elige entre los compuestos siguientes :
- 1-[[[3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 30 1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- 1-[[[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de metilo ;
- (3S)-3-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4,4-dimetilpentanoato de metilo ;
- 35 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]propil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-1-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilpropil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxamida ;
- 40 *cis*-1-[[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo ;

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):



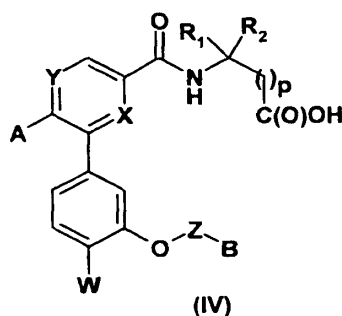
en la que X, Y, Z, W, A y B son tales como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III) :



5

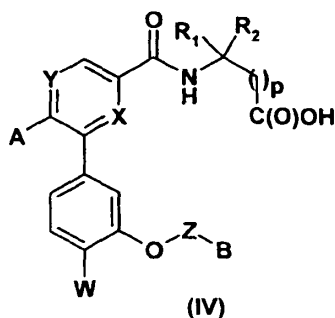
en el que R1, R2 y R3 son tales como se han definido en la reivindicación 1.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



10 en la que X, Y, Z, W, A y B son tales como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R5H con R5 tal como se ha definido en la reivindicación 1.

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



15 con un agente reductor.

10. Medicamento, **caracterizado por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente o un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla racémica de este compuesto.

20 11. Composición farmacéutica, **caracterizada por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido o a una base aceptable

farmacéuticamente, un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla racémica de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

- 5 **12.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardiaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, hipertensión portal, fibrosis hepática, restenosis post angioplastia, insuficiencias renales aguda y crónica de origen diabético y/o hipertensivo, diabetes, inflamación, fibrosis y aneurismas, trastornos del sistema nervioso central, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia o enfermedades del sueño y
10 cánceres o enfermedades respiratorias, asma.
- 13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las insuficiencias renales aguda y crónica de origen diabético.
- 15 **14.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes.
- 15.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los vómitos.