

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 614**

51 Int. Cl.:
C07D 213/60 (2006.01)
C07D 241/10 (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: **07823409 .3**
96 Fecha de presentación: **09.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2059508**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Derivados de 5,6-bisaril-2-piridina-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de la urotensina II**

30 Prioridad:
11.08.2006 FR 0607283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
SANOFI
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:
ALTENBURGER, Jean-Michel;
FOSSEY, Valerie;
LASSALLE, Gilbert;
PETIT, Frédéric;
VERNIERES, Jean-Claude y
JANIAK, Philip

74 Agente/Representante:
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 2 385 614 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5,6-bisaril-2-piridina-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de la urotensina II

La presente invención tiene por objeto los derivados de 5,6-bisaril-2-piridin-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de 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, redenominado 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).

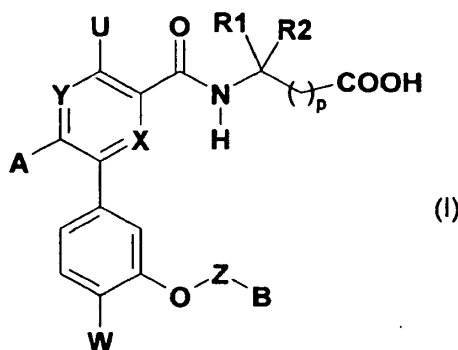
Se han descrito igualmente efectos centrales de la Urotensina II (Matsumoto Y., et al, Neurosci. Lett., 2004, 358, 99).

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: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales agudas y crónicas de origen diabético y/u hipertenso, 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 -CR3-, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7, donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

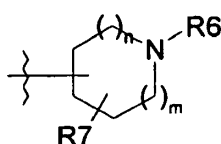
W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

5 Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxí y alcoxi;

B representa:

- bien un grupo -NR4R5, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

10 • bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

R1 y R2 representan :

15 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxí y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

20 • bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxí, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo;

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

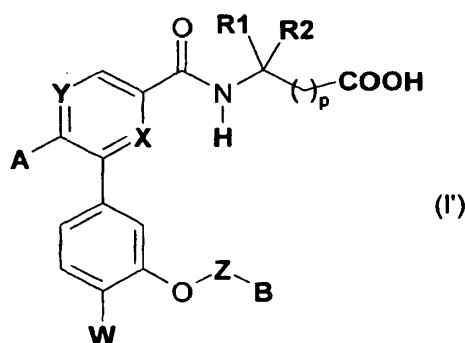
25 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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.

30 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 solvatos, es decir en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) se pueden citar los compuestos de fórmula (I):



en la que :

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

- 5 A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido en cualquier posición por 1 a 3 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -NRR', -NR-CO-alquilo, -SO- y -SO₂-alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

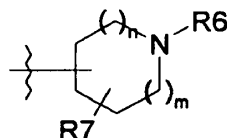
- 10 W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo fluoroalquilo;

Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo, hidroxilo y alcoxi;

B representa:

- 15 bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, cicloalquilo o fluoroalquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



- 20 donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R₁ y R₂ representan :

- 25 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R₁ o R₂ diferente de un átomo de hidrógeno,

- 30 • bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido en una posición cualquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, formilo y acetilo;

p representa 0 ó 1.

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

- 35 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi; y/o

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

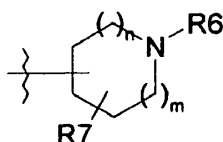
A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en cualquier posición por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5 y más en particular entre 1 y 3; y/o

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo; y/o

Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por al menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxilo; y/o

B representa:

- bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, hidroxialquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo,
- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo; y/o

R1 y R2 representan :

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropirano, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo, acetilo y alcoxi

y/o

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 subgrupo de compuestos para los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón $-CR_3-$, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del segundo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón $-CR_3-$, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un tercer subgrupo de compuestos para los que U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR_7 donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un cuarto subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del cuarto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido en posiciones cualquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo, $-SO-$ y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del cuarto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en posiciones cualquiera por uno a tres grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 3.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un quinto subgrupo de compuestos para los que W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo.

- 10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un sexto subgrupo de compuestos para los que Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi.

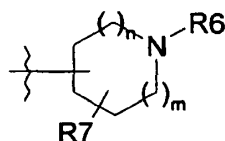
Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del sexto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por al menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxilo.

- 15

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un séptimo subgrupo de compuestos para los que B representa:

- bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,
- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:

20



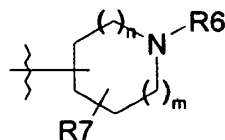
donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo.

- 25 Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo.

- 30 Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un heterociclo de la fórmula siguiente:

35



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un octavo subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan:

40

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y $-O-CO$ -alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

• bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo 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: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo 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: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo 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: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en un átomo de carbono, por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo 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: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en un átomo de nitrógeno, por un grupo elegido entre los grupos alquilo y acilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un noveno subgrupo de compuestos para los que p representa un número entero igual a 0 ó 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 alquilenilo: un grupo alquilo tal como se define anteriormente, que es divalente. como ejemplo, se puede citar un grupo dimetileno (-CH₂-CH₂-), propileno, butileno, etileno, o 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 y cicloheptilo;
- un grupo heterocicloalquilo: un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente, del que uno o dos carbonos se han sustituido por un átomo de nitrógeno. Como ejemplo, se puede citar el grupo pirrolidinona y el grupo piperidina;
- un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;

- un grupo heteroarilo : un grupo aromático cíclico que comprende 5 ó 6 átomos de los que uno o varios heteroátomos tales como N y/o S. Como ejemplo de grupos heteroarilo, se puede citar un grupo: tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo;

- un grupo cicloalquileo : un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, que es divalente ;

5 • un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, del que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor. Como ejemplo, se puede citar el grupo trifluorometilo;

- un grupo alcoxi : un grupo de fórmula -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

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

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

A representa un grupo: fenilo, piridinilo o pirrolidinona, sustituido en posiciones cualquiera por 1 a 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos: alquilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

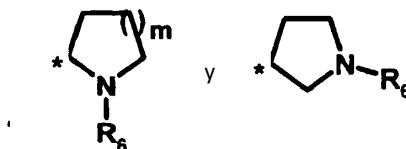
15 W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por un grupo metilo;

B representa:

- bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

20 • bien los heterociclos de la fórmula siguiente:



donde m = 1 ó 2 y R₆ representa un grupo etilo o metilo;

R₁ y R₂ representan :

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo isopropilo, tercbutilo;

25 • bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo (tal como ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), tetrahidropiranilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo metilo, hidroxilo o metoxi o uno o dos átomos de halógeno como el flúor.

p representa 0 ó 1.

30 Se puede citar igualmente un segundo subgrupo de compuestos entre los compuestos preferidos y que responden a la fórmula (I) en la que:

X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2,4,5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

35

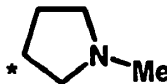
U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

- bien un grupo –NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: metilo, etilo o propilo o forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,
- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



5 R1 y R2 representan :

- bien R1 es un átomo de hidrógeno y R2 un grupo isopropilo, tercbutilo, soportando el átomo de carbono los grupos R1 y R2, que adoptan la configuración absoluta S,
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo (tal como ciclohexilo o cicloheptilo) y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxilo o metoxi,

10

p representa 0 ó 1.

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

15

■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantan-2-carboxílico

20

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-4-metoxi-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ 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

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

25

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-fluoro-6-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-metil-5-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

30

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

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

35

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

40

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[5-[2-cloro-5-(dimetilamino)fenil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-etil-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metil-5-propilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil)-4-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-etoxi-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-fluoropropoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil)-5-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[5-(metoximetil)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metil-5-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metil-5-(2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metil-5-propoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico
- Ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)fenilalanina
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-fenilbutanoico
- 40 ■ Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-(1H-indol-3-il)butanoico
- Ácido ([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino(fenil)acético
- Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclohexilpropanoico
- 45 ■ Ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- N-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]-alfa-metilfenilalanina
- N-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]-3-metilisovalina
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-fenilpiridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 9-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3,4'-bipiridin-6-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Ácido 3-[[4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il]carbonil]amino]-4-metilpentanoico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 3-[[5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil]amino]-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro de la N-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]-3-hidroxifenilalanina
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(ciclopropil(metil)amino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(dimetilamino)fenil]piridin-2-il]carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-([(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 4-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3R)-3-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)butoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[2-(piperidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[2-(pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-1-metilpropoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi}fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[(2S)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi}fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido acetil-4-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)piperidin-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil) fenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil}acético
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido cis-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[5-[2-(acetilamino)fenil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro de la N-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}-D-valina
- Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2'-metil-3,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4'-metil-3,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[4-(dimetilamino)butoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-cloro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-[metil(propil)amino]propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-propilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)cicloheptanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-etilfenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclobutilpropanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclopropilpropanoico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-hidroxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 4-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)oxepan-4-carboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cianofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4,5-difluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[5-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-(difluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]-3-[metilamino]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[5-[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-difluorociclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-(metilamino)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

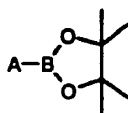
15 En conformidad con la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento siguiente ilustrado en el esquema 1.

Cuando en el compuesto de partida de fórmula (XI), X representa un átomo de nitrógeno, Y representa un átomo de carbono (es decir, un grupo de fórmula $-CR_3$ tal como se define en relación con los compuestos de fórmula (I) según la invención) y U representa un átomo de hidrógeno o bien X representa un átomo de carbono, Y representa un átomo de nitrógeno y U representa un átomo de hidrógeno o incluso X e Y representan un átomo de nitrógeno y U representa un átomo de hidrógeno, entonces se puede realizar en una etapa (i) una reacción de acoplamiento de tipo SUZUKI catalizada por un derivado de paladio (0) tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$ entre el compuesto de fórmula (XI) (donde Q = OH o Br y T = átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o yodo) y un ácido borónico de fórmula (IX), donde GP representa un grupo bencilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alcoxi, en presencia de una base tal como fosfato de potasio y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) a la temperatura de aproximadamente 95°C. Esta reacción permite sustituir regioselectivamente la función T por el núcleo fenoxi para conducir a compuesto (VIII).

La función OH del compuesto (VIII) se transforma a continuación en un grupo saliente tal como trifluorometanosulfonato (OTf), en la etapa (ii), con la ayuda de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y en un disolvente tal como diclorometano (DCM) para conducir al compuesto de fórmula (VII).

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 :

• bien SUZUKI entre el compuesto (VII) y un ácido o un éster borónico de las fórmulas respectivas A-B(OH)₂ o



en presencia de una cantidad catalítica de derivado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base tal como fosfato de potasio y un disolvente tal como DMF, a la temperatura de 90°C;

• bien STILLE entre el compuesto (VII) y un derivado de ariltributilestaño o heteroarilestaño $ASnBu_3$ en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (CuI) y de un derivado de paladio (II) tal como dicloruro de [1,1'-bis(ciclopentadienildifenilfosfina)ferroceno] paladio (II) $[PdCl_2(dppf)]$ y un disolvente tal como 1,4-dioxano a la temperatura de 90°C;

• bien HARTWIG-BUCHWALD entre el compuesto (VII) y una amida tal como la 2-pirrolidinona, en presencia de una cantidad catalítica de una fosfina tal como 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfina)xanteno (XantFos) y un derivado de paladio (0) tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) $[Pd_2(dba)_3]$, utilizando una base tal como carbonato de cesio y en un disolvente tal como DMF a la temperatura de 70°C.

Así se obtiene el compuesto (VI).

Alternativamente, en el compuesto de partida de fórmula (XI), cuando X e Y representan átomos de carbono y U representa un átomo de hidrógeno, Q un átomo de yodo y T un átomo de bromo o bien X e Y representan un átomo de nitrógeno y U representa un grupo NHR (tal como se define en relación con los compuestos de fórmula (I) según la invención), Q y T átomos de cloro, bromo o yodo, se invierte el orden de introducción de los grupos A y fenoxi en el núcleo de fenilo de partida (esquema 1).

En este caso, una primera reacción de tipo SUZUKI (etapa (iv)) con un ácido borónico $A-B(OH)_2$ permite introducir selectivamente un grupo A en lugar del átomo de halógeno Q. La reacción se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de un derivado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ y una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF a la temperatura de 90°C. Se realiza a continuación una segunda reacción de tipo SUZUKI (etapa (v)) entre el éster borónico (XII) o el ácido borónico (IX) y el compuesto (X), en presencia de una cantidad catalítica de un derivado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ y una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF a la temperatura de 90°C. Así se obtiene el compuesto (VI).

La desprotección de la función fenol del compuesto de fórmula (VI) por tribromuro de boro a -78°C, ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente o cloruro de hidrógeno a 0°C en DCM (etapa (vi)) conduce al compuesto de fórmula (V). La introducción del grupo Z-B en la etapa (vii) puede efectuarse :

- bien por alquilación del compuesto (V) 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,
- bien por reacción de MITSUNOBU entre el compuesto (V) y un alcohol de fórmula HO-Z-B en presencia de trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y 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 (IV) se saponifica a continuación en la etapa (viii), con ayuda de una base mineral fuerte tal como hidróxido de potasio en una mezcla agua/metanol mantenida a temperatura ambiente (T.A.) o calentada a reflujo, para conducir, después de acidificación con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico (HCl) 1 N, al compuesto (III).

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

Una reacción de acoplamiento peptídico (etapa (ix)) entre el compuesto (III) y las aminas de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento tal como: carbonildiimidazol (CDI), tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanaminio (TBTU) o hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida (EDC .HCl) y una base orgánica tal como N,N'-diisopropiletilamina (DIEA) y en un disolvente polar aprótico tal como DMF a temperatura ambiente conduce a los compuestos de fórmula (I) conforme a la presente invención.

El esquema 2 describe la síntesis de los derivados borónicos (IX) y (XII).

Caso donde $W = CF_3$

El 2-amino-5-nitrofenol (XVI) se transforma en derivado yodado (XV) por una reacción de SANDMEYER en medio acuoso a 0°C, en presencia de yoduro de sodio y con un disolvente conjunto tal como dimetilsulfóxido (DMSO). La protección de la función fenol (etapa i) por un grupo bencilo se efectúa con un derivado halogenado tal como bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio (K_2CO_3) en un disolvente tal como DMF a 60°C. La sustitución del átomo de yodo por el grupo trifluorometilo (Eur. J. Org. Chem. (2003) págs. 1559-1568), realizada con el trifluorometiltrimetilsilano en presencia de CuI y de fluoruro de potasio en un disolvente tal como la N-metilpirrolidinona (NMP) a 45°C (etapa ii), conduce al compuesto (XIV) que, después de reducción de la función nitro en función amino con un reductor tal como el hierro a 70°C en una mezcla etanol (EtOH)/agua/ácido acético (AcOH), se transforma en derivado yodado (XIII) con ayuda de una segunda reacción de SANDMEYER (etapa iii).

En la etapa (iv), una reacción de intercambio metal-halógeno efectuada entre el compuesto (XIII) y cloruro de isopropilmagnesio ($iPrMgCl$), a -50°C, en un disolvente tal como THF, seguida por adición de borato de triisopropilo, conduce después de una acidólisis con un ácido tal como HCl 5 N, a ácido borónico (IX).

Caso donde $W = Cl$

La protección de 2-cloro-5-yodofenol (XVIIa) por un grupo bencilo o para-metoxibencilo como se describe en la etapa (i) conduce al derivado yodado (XVII) que se puede transformar:

- bien, en la etapa (iv), en ácido borónico (IX) como se describió anteriormente,

- bien, en la etapa (v), en éster borónico (XII) por una reacción de acoplamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-dioxaborolano en presencia de una base tal como acetato de potasio (KOAc) y una cantidad catalítica de un derivado de paladio (II) tal como $[PdCl_2(dppf)]$, en un disolvente tal como DMSO a 100°C.

Alternativamente, se ha preparado un subgrupo de compuestos de fórmula (Ia) conforme a la presente invención, donde el grupo A representa un núcleo de 2,6-dimetoxibenceno de la siguiente manera (esquema 3):

- La condensación de 2,6-dimetoxibenzaldehído en ácido 2-cianoacético (etapa i) en presencia de acetato de amonio y una base tal como piridina calentando a reflujo un disolvente tal como tolueno, conduce al derivado (XX).

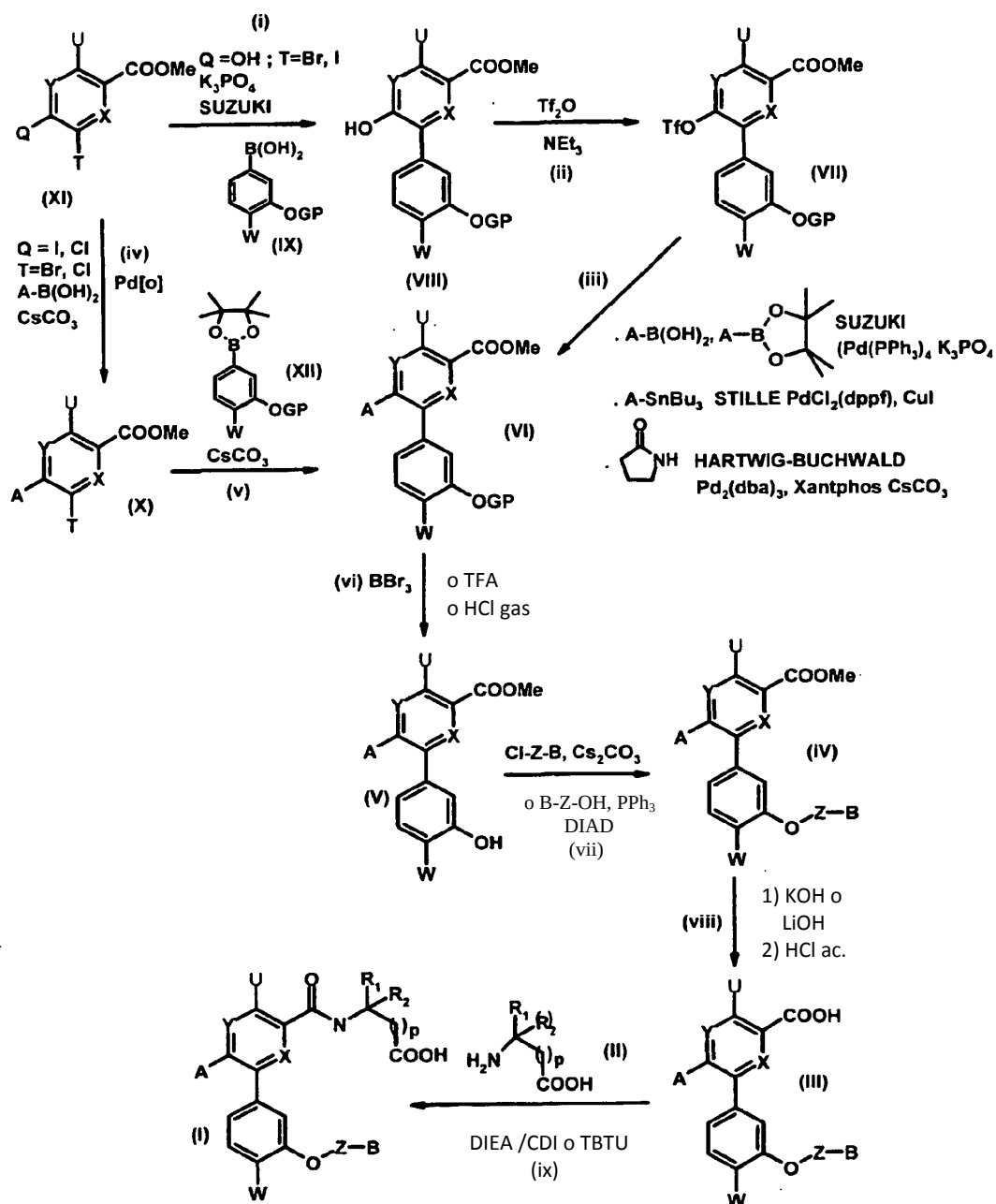
- El derivado (XX) se trata a continuación con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a 0°C, en un disolvente tal como tolueno. El aldehído así obtenido se hace reaccionar (etapa ii) con 2-azidoacetato de etilo, a -10°C, en presencia de una base tal como etilato de sodio en un disolvente tal como etanol para obtener el dieno (XIX). En la etapa (iii), el tratamiento del dieno (XIX) con trifenilfosfina a T.A. en un disolvente tal como DCM conduce a azatrifenilfosforanilideno (XVIII).

- La reacción (etapa iv) entre el derivado (XVIII) y el aldehído (XVII) en un disolvente tal como acetonitrilo conduce, vía ciclación *in situ* a 100°C de una imina intermedia según una secuencia de ciclización electrocíclica / deshidrogenación, al derivado piridínico (IVa).

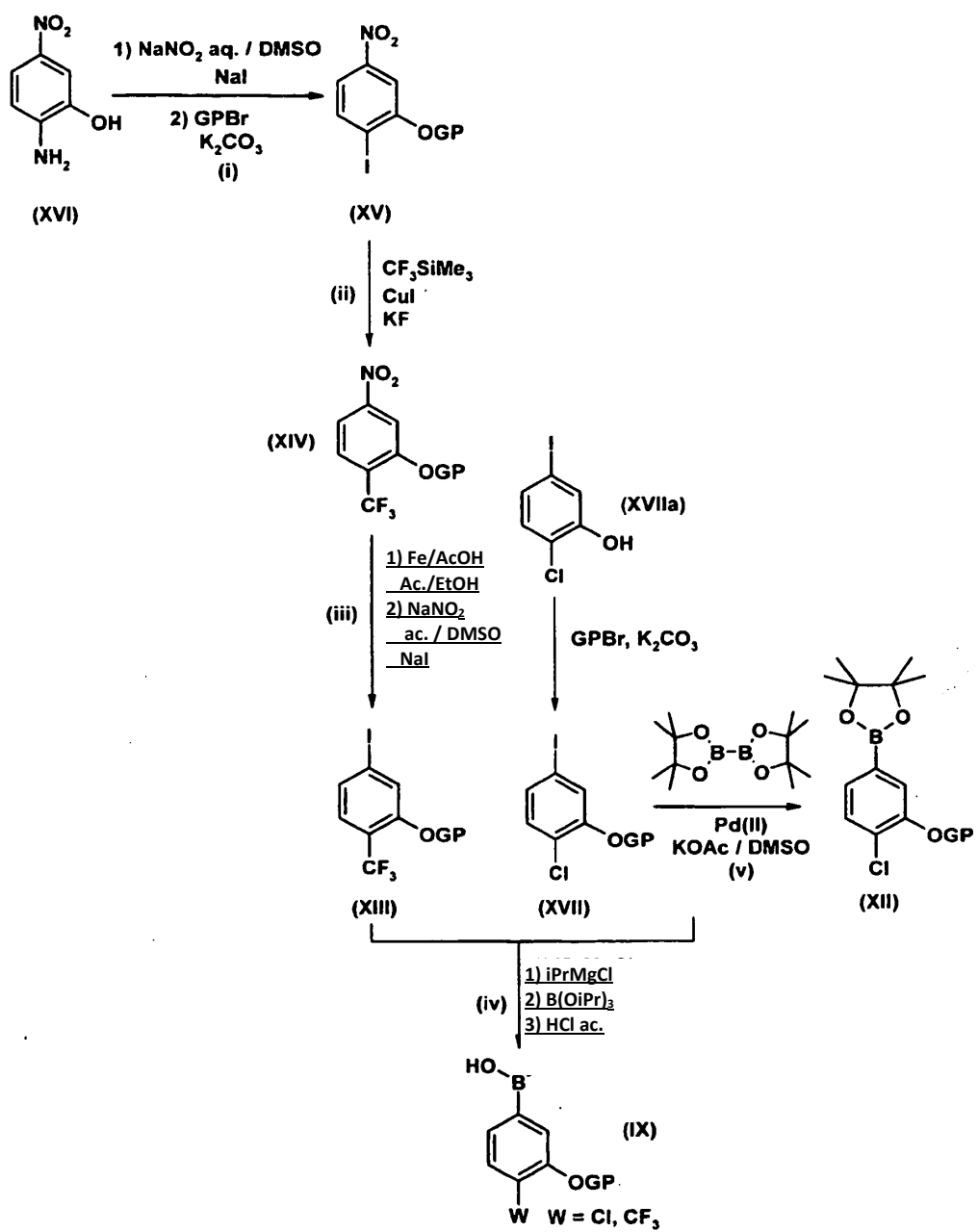
- Las secuencias de alquilación o de reacción de MITSUNOBU (etapa v), de saponificación (etapa vi) después de acoplamiento peptídico (etapa vii) descritas antes en el esquema 1 y aplicadas al derivado (IVa) conducen a los compuestos de fórmula (Ia) conforme a la presente invención.

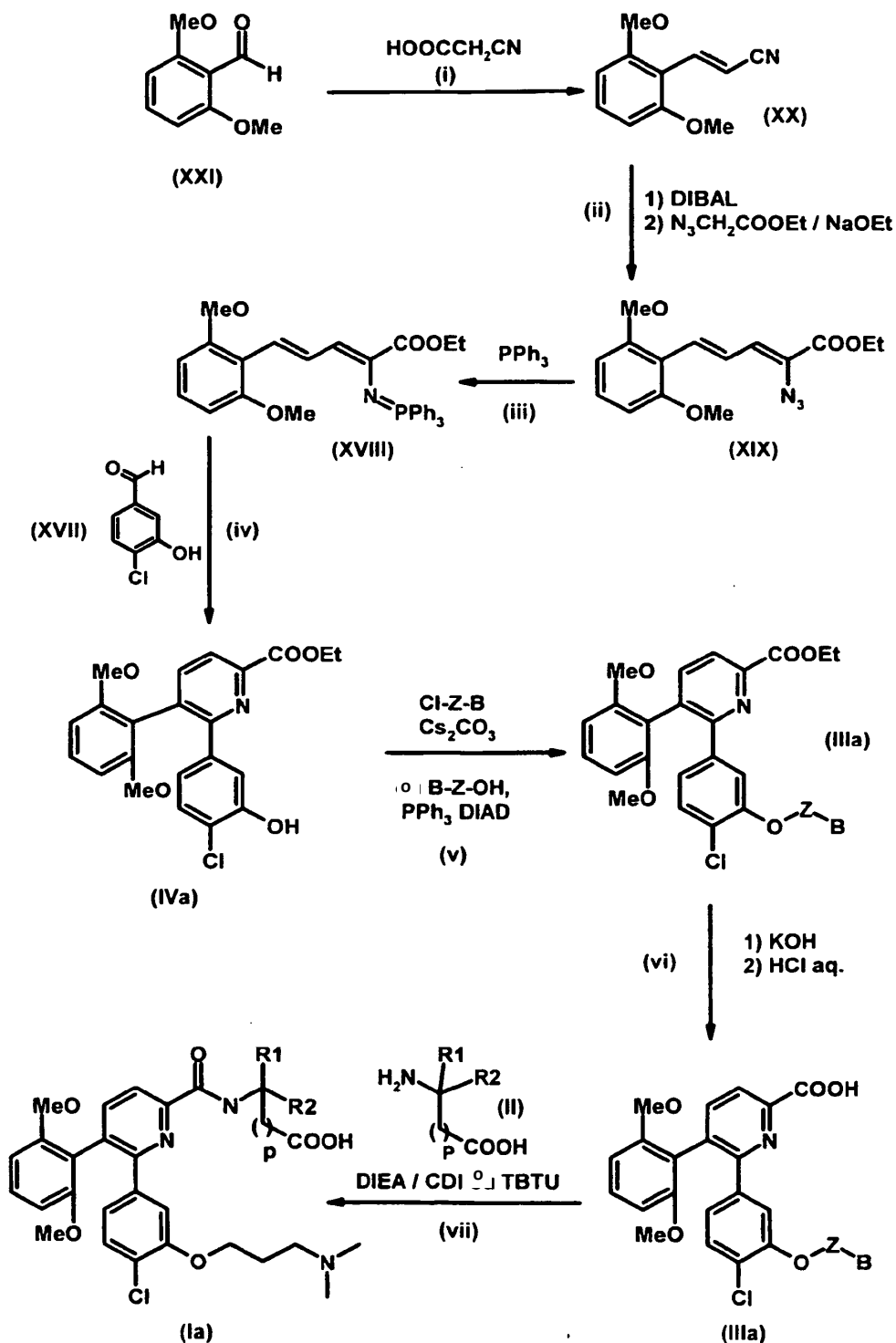
En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida, los compuestos intermedios y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía o bien pueden prepararse según métodos que son conocidos para el experto en la materia.

Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se corresponden con los de la tabla siguiente que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

5 Se utilizan las abreviaturas siguientes:

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
BSA	N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida

	CDI	Carbonildiimidazol
	CuI	Ioduro de cobre
	DCM	Diclorometano
	DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
5	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetil sulfóxido
	EDC .HCl	Hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etil carbodiimida
10	EtOH	Etanol
	h	Hora(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KOAc	Acetato de potasio
15	K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio o tetraoxofosfato de tripotasio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO ₃	Hidrógenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
20	NMP	N-metilpirrolidinona
	PdCl ₂ (dppf)	Dicloruro de [1,1'-bis(ciclopentadienildifenilfosfina)ferroceno] paladio (II)
	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.
25	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	T.A.	Temperatura ambiente

Ejemplo 1: Ácido 1-([6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N°12)

1.1. (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo

A una disolución de 61 g (367 mmoles) de 2,6-dimetoxibenzaldehído en 360 ml de tolueno se añaden sucesivamente 1,13 g (14,7 mmoles) de acetato de amonio, 40,4 ml (500 mmoles) de piridina y 31,2 g (367 mmoles) de ácido 2-cianoacético. Se lleva a reflujo el medio de reacción 15 h destilando el azeótropo tolueno-agua en un montaje de Dean-Stark. La disolución se recoge en 500 ml de tolueno y 40 ml de piridina y se lleva de nuevo a reflujo durante 48 h en el montaje de Dean-Stark. Después de concentración a presión reducida, se recoge el residuo en 800 ml de diclorometano (DCM) y se lava sucesivamente con 1 l de una disolución acuosa de HCl 1 N, 500 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y 1 l de agua. Después de secado sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y concentración a presión reducida, se obtienen 62 g de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo en forma de aceite pardo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 89 %

1.2. (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído

A una disolución de 61 g (322 mmoles) de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo en 600 ml de tolueno anhidro puesta en argón y enfriada a 0°C, se añaden 355 ml de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (355 mmoles) en tolueno, manteniendo la temperatura a 0°C. Se lleva el medio de reacción a continuación a temperatura ambiente (T.A.) y se agita durante 3 h. Se añaden entonces 13 ml (322 mmoles) de metanol después gota a gota 170 g (174 mmoles) de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10 % en peso. La suspensión se agita una hora, después se filtra con celite. El líquido filtrado se lava con 500 ml de agua, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 500 ml de DCM y se filtra en columna de sílice eluyendo con DCM. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 37 g de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído en forma de aceite incoloro.

Rendimiento = 60 %.

1.3. (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dienoato de etilo

A una disolución de 15,5 g (673 mmoles) de sodio en 500 ml de etanol EtOH absoluto enfriado a -10°C y puesto en argón, se añade gota a gota con agitación una disolución de 37 g (192 mmoles) de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído y 85,7 g (664 mmoles) de 2-azidoacetato de etilo, en 200 ml de EtOH absoluto, manteniendo la temperatura a -10°C. Después de 3 h de agitación a -10°C, el medio de reacción se agita a continuación durante 15 h a T.A. después se vierte en 600 ml de una disolución acuosa de cloruro de amonio (NH₄Cl) al 30% en peso. Después de filtración sobre una frita y enjuague con 2 x 200 ml de agua, el precipitado se recoge en 600 ml de DCM, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, lo que conduce a 42 g de (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dienoato de etilo en forma de sólido amarillo.

Rendimiento = 80%.

F(°C) = 138.

1.4 (2E,4E)- 5-(2,6-dimetoxifenil)-2-[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4-dienoato de etilo

A una disolución de 4,37 g (16,7 mmoles) de trifenilfosfina en 40 ml de DCM se añade gota a gota una disolución de 5 g de (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dienoato de etilo (16,5 mmoles) en 60 ml de DCM. Se agita el medio de reacción 2 h a T.A., después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se concentra en 100 ml de éter isopropílico, después se filtra sobre una frita y se enjuaga con 50 ml de éter isopropílico, lo que permite obtener 7,9 g de (2E,4E)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4,9,17,21-dienoato de etilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento = 91 %

F(°C) = 172

1.5. 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo

Una disolución de 7,54 g (14 mmoles) de (2E,4E)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4-dienoato de etilo y 2,42 g (15,4 mmoles) de 4-cloro-3-hidroxibenzaldehído en 280 ml de acetonitrilo anhidro se lleva a reflujo durante 96 h. Después de enfriamiento a T.A., se concentra el medio de reacción a presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo (AcOEt) de 0 a 30 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2,4 g de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de polvo blanco. Rendimiento = 41 % F(°C) = 182

1.6. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 0,5 g (1,21 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 20 ml de DMF anhidro puesta en argón se añaden 0,257 g (2,11 mmoles) de hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropano-1-amina y 3,40 g (1,34 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita el medio de reacción 15 min a T.A., después se lleva 2 h a 80°C. Después de enfriamiento a T.A., se añade 1 ml de una disolución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se concentra junto a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 ml de AcOEt y se lava con 10 ml de una disolución al 5 % de Na₂CO₃, después 10 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 1 a 15 % de metanol. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 0,55 g de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de aceite.

Rendimiento = 91%

1.7. Ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico

A una disolución de 5,63 g (11,28 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 132 ml de EtOH, se añaden 3,16 g (56,38 mmoles) de hidróxido de potasio. Se lleva el medio de reacción 2 h a reflujo, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 10 ml de agua, después se neutraliza con 56,5 ml (56,5 mmoles) de una disolución acuosa de HCl 1 N. El precipitado obtenido se filtra en una frita y se enjuaga con 2 x 10 ml de agua. Después de secado a presión reducida, se obtienen 5,25 g de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 100 %

F(°C) = 215

1.8. Ácido 1-{{6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

A una disolución de 200 mg (0,42 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico en 50 ml de DMF anhidro se añaden en argón 0,74 ml (0,41 mmoles) de diisopropiletilamina y 409 mg (1,28 mmoles) de TBTU. Paralelamente, se lleva a 90°C con agitación y en argón una mezcla de 84 mg (0,59 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico y 0,18 ml (0,76 mmoles) de N,O-Bis(trimetilsilil) acetamida (BSA) en 5 ml de acetonitrilo anhidro. Después de 2 h, el medio se solubiliza completamente y se lleva la disolución a T.A., después se añade a la disolución de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2 carboxílico activado con TBTU. Después de 18 h de agitación a T.A., se añaden 10 ml de una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se mantiene la agitación 3 h. Se reparte después el medio de reacción en una mezcla de 20 ml de AcOEt/éter 1:1 y 10 ml de agua. Después de extracción, se extrae de nuevo la fase acuosa con 10 ml de una mezcla de éter/AcOEt 1:1. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 2 x 10 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente de HCl 0,01 N / acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo. Después de concentración a presión reducida y una liofilización, se obtienen 106 mg de hidrocloreuro de ácido 1-{{6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 41 %

F(°C) > 200.

M = C₃₂H₃₉ClN₃O₆ = 595 ; M+H = 596

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,70 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) 7,15 (m, 2H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 6,50 (d, 2H) ; 3,85 (t, 2H) ; 3,35 (s, 6H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) 1,55 (m, 4H) ; 1,25 (m, 4H).

Ejemplo 2: Hidrocloreuro de ácido 9-{{6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il}carbonil}amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (compuesto N° 25)**2.1. 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carbonitrilo**

A una disolución de 3 g (21,7 mmoles) de biciclo[3.3.1]nonano-9-ona en 40 ml de EtOH, se añaden sucesivamente 21 ml de agua, 1,12 g (22,8 mmoles) de cianuro de sodio, 4,52 ml (54,27 mmoles) de una disolución acuosa de amoníaco 12 N y 2,32 g (43,41 mmoles) de NH₄Cl. Se agita la mezcla de reacción 18 h a 50 °C. Se añaden entonces 5 ml de una disolución acuosa de amoníaco 12 N y se calienta de nuevo la mezcla 4 h a 50°C. La disolución se enfría a T.A., después se reparte en 100 ml de una mezcla de éter/disolución acuosa de sosa 1 N 1:1. Después de extracción, se lava la fase orgánica con 3 x 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 50 ml de éter, después se trata un minuto con una ligera corriente de cloruro de hidrógeno. El hidrocloreuro así obtenido, se filtra, se lava con 20 ml de éter y se reparte en 100 ml de una mezcla de DCM/disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ 1:1. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 50 ml de DCM, reuniéndose a continuación las fases orgánicas, se lava con 2 x 20 ml de agua y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,88 g de 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carbonitrilo en forma de aceite.

Rendimiento = 52%

2.2. N-(9-cianobiciclo[3.3.1]non-9-il)benzamida

A una disolución de 1,88 g (11,45 mmoles) de 9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-9-carbonitrilo en 20 ml de THF se añade una disolución de 2,37 g (17,17 mmoles) de carbonato de potasio en 30 ml de agua, después 1,37 ml (11,8 mmoles) de cloruro de benzoilo. Se agita el medio de reacción 1 h a T.A., después se reparte en 100 ml de una mezcla de DCM/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión

reducida. El residuo obtenido se concentra en 100 mL de pentano, lo que permite obtener, después de filtración y lavado con pentano, 2,81 g de N-(9-cianobiciclo[3.3.1]non-9-il)benzamida en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 92 %

F(°C) > 200

5 **2.3. Ácido 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico**

A una disolución de 2,8 g (10,43 mmoles) de N-(9-cianobiciclo[3.3.1]non-9-il)benzamida en 80 ml de THF se añaden 200 ml de una disolución acuosa de HCl 12 N. La disolución se agita 20 h a T.A. y aparece progresivamente un precipitado blanco. Después de filtración del precipitado sobre frita y enjuague con 3 x 200 ml de agua, se obtienen 3,6 g de ácido 9-benzoilamino biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico húmedo.

- 10 Se disuelven 3 g (10,44 mmoles) de ácido 9-benzoilamino biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico en 200 ml de AcOH y 50 ml de una disolución acuosa de HCl 6 N y se lleva la mezcla a reflujo 18 h, después se concentra parcialmente por destilación de 150 ml de disolvente. Después de enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción y se reparte en 150 ml de una mezcla de una disolución acuosa de HCl 1 N /éter 1:2. Después de extracción, se concentra la fase acuosa, después se trata gota a gota con una disolución acuosa de sosa (NaOH) 12 N para llevar el pH a 5-6. El aminoácido así precipitado se filtra, se lava con 3 x 50 mL de agua y se seca a presión reducida, lo que conduce a 1,88 g de ácido 9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en forma de cristales blancos.
- 15

Rendimiento = 98 %

F(°C) > 250.

20 **2.4. Hidrocloruro de ácido 9-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico**

- Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.8, se obtienen, a partir de 400 mg (0,85 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico y 218 mg (1,19 mmoles) de ácido 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico y después de purificación en fase inversa y una liofilización, 220 mg de hidrocloruro de ácido 9-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico en forma de polvo blanco.
- 25

Rendimiento = 41 %.

F(°C):197

M = C₃₅H₄₂ClN₃O₆ = 635; M+H = 636

- 30 RMN 1H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 8,45 (s, 1 H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 7,25 (s, 1H); 7,05 (d, 1 H) ; 6,95 (dd, 1 H) ; 6,70 (d, 1 H) ; 3,85 (t, 2H); 3,50 (s, 6H); 3,05 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,2-1,4 (m, 16H).

Ejemplo 3 : Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N°15)

3.1. 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo

- 35 A una disolución de 300 mg (0,72 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 2,5 ml de THF anhidro enfriado a 0°C y puesto en argón, se añaden 88 mg (0,87 mmoles) de 1-metil-3-hidroxipirrolidina, 246 mg (1,09 mmoles) de trifenilfosfina y 0,01 ml (0,07 mmoles) de TEA. Después de solubilización, se añade gota a gota a 0°C una disolución de 0,24 ml (1,09 mmoles) de DIAD en 2,5 ml de THF anhidro. Se lleva el medio de reacción a T.A., se agita durante 18 h, después se recoge en 50 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica sucesivamente con 20 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), después 20 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 20 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 250 mg de 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de aceite.
- 40

Rendimiento = 70%

45 **3.2. Hidrocloruro de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico**

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 250 mg (0,5 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo y 100 mg (0,51 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 160 mg de ácido 2-([6-{4-

cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 47 %

F(°C) = 215

5 M = C₃₆H₄₀ClN₃O₆ = 645 ; M+H = 646

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400MHz) : 8,40 (s, 1 H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (d, 1H) ; 7,35 (m, 2H); 7,05 (dd, 1 H) ; 6,95 (t, 1 H) ; 6,65 (d, 2H); 4,90 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,50 (s, 6H); 3,15 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 2,55 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 14H).

Ejemplo 4 : Hidrocloruro de ácido 2-[[6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N° 18)

10 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).

4.1. 2-(benciloxi)-1-cloro-4-yodobenceno

15 Una suspensión de 300 g (1.179 mmoles) de 2-cloro-5-yodofenol y 140 ml (1.179 mmoles) de bromuro de bencilo y 195,5 g (1.415 mmoles) de carbonato de potasio anhidro en 1,2 l de DMF anhidro se agita 5 h a 70°C, después 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 376 g de 2-(benciloxi)-1-cloro-4-iodobenceno en forma de polvo beis.

Rendimiento = 92 %

F(°C) = 72.

20 4.2. Ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico

A una disolución de 198 g (575 mmoles) de 2-(benciloxi)-1-cloro-4-yodobenceno en 1,2 l de THF anhidro puesto en argón y agitado a -50°C, se añaden gota a gota 374 ml (748 mmoles) de una disolución de iPrMgCl 2 N 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 a continuación 172 ml (748 mmoles) de borato de triisopropilo, después se deja que vuelva lentamente la mezcla de reacción a T.A.. Después de 2 h de agitación, se trata la mezcla con 1 l de una disolución acuosa de HCl 5 N, después 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. Se concentra el residuo obtenido en pentano, se filtra sobre fritita y se lava con pentano. Se obtienen así 113 g de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico en forma de sólido blanco.

Rendimiento = 76 %

30 F(°C) = 148 (descomposición).

4.3. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

35 Una disolución de 37 g (163 mmoles) de 6-bromo-5-hidroxi-2-piridincarboxilato de metilo y 51 g (196 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico en 300 ml de DMF anhidro se agita 15 min con burbujeo de argón, después se añaden 63,8 g (196 mmoles) de carbonato de cesio anhidro y 5 g (4,33 mmoles) de Pd(PPh₃)₄. Se agita el medio de reacción 10 h a 90°C en argón, se enfría a T.A. después se reparte en 1 l de una mezcla de éter/AcOEt 1:1 y 1 l de una disolución acuosa de HCl 0,5 N. Se vuelve a extraer la fase acuosa con 500 ml de una mezcla de AcOEt / éter 1:1. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 4 x 500 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, se recoge el precipitado en 500 ml de una mezcla de pentano / DCM 7:3, se filtra y se lava con pentano. Se obtienen así 32 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en forma de polvo amarillo ocre.

Rendimiento = 53 %

F(°C) = 202

4.4. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo

45 A una mezcla de 38,8 g (105 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en 200 ml de DCM se añaden 17,7 ml (126 mmoles) de TEA. La mezcla se solubiliza progresivamente y se enfría a -5°C en argón. Se añaden gota a gota 19,42 ml (115,4 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico manteniendo la temperatura a 0°C. Después de 3 h a 0°C, el medio de reacción se recoge con 300 ml de DCM y se lava con 2 x 200 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄, después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de pentano / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt. Después

de concentración a presión reducida, se obtienen 47,5 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de cristales blancos.

Rendimiento = 90 %

F(°C) = 89.

5 **4.5. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo**

Una disolución de 25 g (48,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo y 8,8 g (64,8 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico en 200 ml de DMF anhidro, se agita 15 min con burbujeo de argón, después se añaden 12,7 g (60 mmoles) de fosfato de potasio (K₃PO₄) anhidro y 5,76 g (5 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se agita la mezcla de reacción 18 h a 90°C en argón. Se reparte después el medio de reacción a T. A., en 600 ml de una mezcla de éter / AcOEt 1:1 y 600 ml de agua. Después de extracción, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de AcOEt, las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 4 x 300 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄, después se concentran a 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 a presión reducida, se obtienen 18 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 81 %

4.6. 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 19 g (42,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en 70 ml de DCM anhidro, enfriado en argón a -70°C, se añaden gota a gota en 1 h 30 85,6 ml (85,6 mmoles) de una disolución 1 N de tribromuro de boro en DCM manteniendo la temperatura a -65°C. Después de 2 h de agitación a -70°C, se añaden gota a gota 20 ml (520 mmoles) de metanol anhidro manteniendo la temperatura a -65°C. Se lleva el medio de reacción a T.A., después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 100 ml de tolueno y se concentra de nuevo. La operación se repite aún dos veces. Se recoge el residuo obtenido en 100 ml de metanol y se enfría en argón a 0°C, después se añaden gota a gota 9 ml (128 mmoles) de cloruro de tionilo. Se agita el medio de reacción 48 h a T.A., después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 200 ml de AcOEt, se enfría a 0°C y se trata con 300 ml de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de extracción, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a 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 concentración a presión reducida, se obtienen 14,7 g de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 97 %

F(°C) = 190

4.7. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.6, a partir de 5,4 g (15,26 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, de 9,95 g (30,53 mmoles) de carbonato de cesio y 2,9 g (18,3 mmoles) de hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina en 60 ml de DMF, se obtienen 6 g de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 90 %

40 **4.8. Hidrocloreto de ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]adamantano-2-carboxílico**

Según la secuencia de saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 4,65 g (10,6 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 2,38 g (12,18 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 4,1 g de hidrocloreto de ácido 2-[[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 54 %

F(°C) :224.

M = C₃₅H₄₀ClN₃O₄ = 601 ; M+H = 602

50 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,50 (s, 1H); 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,25 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H); 6,95 (dd, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,60 (s, 2H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

Ejemplo 5 : Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N°23)**5.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo**

Una disolución de 500 mg (1 mmol) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-([(trifluorometil)sulfonyl]oxi)piridin-2-carboxilato de metilo, 0,1 ml (1,1 mmoles) de 2-pirrolidinona y 450 mg (1,4 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml de 1,4 dioxano anhidro, se agita 10 minutos con burbujeo de argón, después se añaden 9 mg (0,01 mmoles) de Pd₂(dba)₃ y 17 mg (0,03 mmoles) de Xantfos y se calienta el medio de reacción 6 h, a 70°C, con agitación. La mezcla se reparte a continuación en 100 ml de una mezcla de éter/AcOEt 1:1 y 50 ml de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de extracción, se lava la fase orgánica con 2 x 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentrar a presión reducida, se obtienen 293 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 67 %

5.2. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 511 mg (1,17 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo, 391 mg de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 77 %

5.3 Hidrocloruro de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 391 mg (0,91 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 265 mg (1,36 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 241 mg de hidrocloruro de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 39 %

F(°C) :199M = C₃₂H₃₉ClN₄O₅ = 594; M+H = 595RMN¹H (ppm, d6-DMSO,400MHz) : 8,40 (s, 1H); 8,05 (t, 2H); 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H); 4,15 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 20H).

Ejemplo 6: Hidrocloruro de ácido 2-([(2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]-fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N°27).**6.1. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo**

Una suspensión de 0,5 g (1 mmol) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-([(trifluorometil)sulfonyl]oxi)piridin-2-carboxilato de metilo, 0,44 g (1,2 mmoles) de 2-tri-n-butylestannilpiridina y 42 mg (1 mmol) de cloruro de litio anhidro en 2 ml de DMF anhidro, se agita 10 min con burbujeo de argón, después se añaden a continuación 9,5 mg (0,05 mmoles) de CuI, 45 mg (0,05 mmoles) de Pd₂(dba)₃ y 27 mg (0,05 mmoles) de PdCl₂(dppf) y se calienta entonces la mezcla de reacción a 90°C. Después de 5 h de agitación a 90°C, la mezcla se enfría a T.A, se recoge en 30 ml de AcOEt, se trata y se agita durante 15 minutos con 30 ml de una disolución acuosa al 5 % en peso de fluoruro de potasio. Se filtra la mezcla bifásica a continuación sobre celite y se enjuaga la celite con 30 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica con 4 x 60 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de tolueno / AcOEt de 0 a 15 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 240 mg de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 55 %

6.2. 2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtiene, a partir de 680 mg (1,58 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 580 mg de 2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite. Rendimiento = 86 %

6.3. Hidrocloruro de ácido 2-((2'-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 581 mg (1,36 mmoles) de 2'-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y de 365 mg (1,87 mmol) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 435 mg de hidrocloruro de ácido 2-((2'-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 48 %

F(°C) : 209

M = C₃₃H₃₇ClN₄O₄ = 588 ; M+H = 589

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,55 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 3,95 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

Ejemplo 7: Hidrocloruro de ácido 2-((6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N° 22)**7.1. 6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo**

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 625 mg (1,35 mmoles) de 6-(3-(benciloxi)-4-clorofenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 173 mg de 6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 28%

7.2. Hidrocloruro de ácido 2-((6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 290 mg (0,63 mmoles) de 6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo y de 184 mg (0,94 mmol) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 120 mg de hidrocloruro de ácido 2-((6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 29 %

F(°C) : 214

M = C₃₄H₃₇Cl₂N₃O₄ = 621 ; M+H = 622

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400MHz) : 8,50 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

Ejemplo 8 : Hidrocloruro de ácido 1-((6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 34)

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 465 mg (1,06 mmoles) de 6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 4.7) y de 174 mg (1,22 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico, 330 mg de hidrocloruro de ácido 1-((6-(4-cloro-3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 53 %

F (°C) = 146-150

M = C₃₁H₃₆ClN₃O₄ = 549 ; M+H = 550

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,5 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,25 (m, 5H) ; 7,05 (dd, 1H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 1,75 (s, 3H) ; 2,2-1,6 (m, 12H).

Ejemplo 9: Hidrocloruro de ácido *cis*-1-([6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-4-hidroxyciclohexano carboxílico (compuesto N° 147)

A una mezcla de 490 mg (1 mmol) de hidrocloruro de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxílico en 5 ml de DMF anhidro, se añaden sucesivamente en argón y a T.A., 127 mg (1,1 mmoles) de N-hidroxisuccinimida y 211 mg (1,1 mmoles) de EDC.HCl. Después de 18 h de agitación se añaden sucesivamente al medio de reacción (amarillo vivo y nítido) 0,9 ml (5,4 mmoles) de DIEA y 215 mg (1,1 mmoles) de ácido *cis*-1-amino-4-hidroxyciclohexanocarboxílico (J.Chem.Soc. , Perkin Trans. 1 (1999) págs. 3375-3379). La agitación se continúa 18 h a T.A. y la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se trata a continuación 18 h, a T.A., con 7 ml (7 mmoles) de HCl 1 N, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC en columna de RP18 eluyendo con un gradiente de HCl 10⁻²N / acetonitrilo de 0% a 100% de acetonitrilo. Después de liofilización, se obtienen 350 mg de hidrocloruro de ácido *cis*-1-([6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxyciclohexano carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 55%

F (°C) = 168

M = C₃₃H₄₀ClN₃O₅ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 8,55 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,25 (m, 6H); 6,90 (dd, 1H) ; 4,65 (sl, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,10 (m, 2H) ; 2,95 (c, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,05 (m, 2H) ; 1,90 (s, 3H) ; 1,80 (m, 4H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (t, 6H)

Ejemplo 10: Hidrocloruro de ácido 3-([4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico (compuesto N°28)**10.1. 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

Una suspensión de 20 g (67,2 mmoles) de 2-benciloxi-4-bromo-1-clorobenceno, 28 g (94 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano y 26,4 g (26,9 mmoles) de acetato de potasio en 280 ml de DMSO anhidro, se agita 10 minutos en argón, después se añaden 2,46 g (3,4 mmoles) de PdCl₂ (dppf) y se calienta 1 h., a 110°C. Después de reparto en 1 l de una mezcla de éter/agua 1:1 seguido de una filtración sobre celite, se lava la fase orgánica con 100 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 17, 5 g de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de aceite.

Rendimiento = 74%

10.2. 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Una disolución de 4,84 g (14,2 mmoles) de 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo (J. Med. Chem., 1.999, 42, 4.088) y 3,88 g (21,29 mmoles) de ácido 2,6-dimetoxifenilborónico en 120 ml de DMF y 14,2 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de cesio, se agita 15 minutos en argón, después se añaden 984 mg (0,85 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se calienta 2,5 h., a 85°C. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se reparte en 600 ml de una mezcla DCM/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 100 ml de agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 10 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2,79 g de 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 56%

10.3. 3"-([benciloxi)-4"-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 10.2, se obtienen a partir de 2,79 g (7,94 mmoles) de 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo y 3,28 g (9,53 mmoles) de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 1,75 g de 3"-([benciloxi)-4"-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 45 %

10.4. 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,75 g (3,58 mmoles) de 3"-([benciloxi)-4"-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo, 900 mg de 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 52%

10.5. Ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.7, se obtienen, a partir de 900 mg (1,86 mmoles) de 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo, 700 mg de ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico en forma de sólido rosa.

Rendimiento = 82 %

F(°C) = 230.

10.6. Hidrocloruro de ácido 3-[(4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il)carbonil]amino]-4-metilpentanoico

A una disolución de 315 mg (0,67 mmoles) de ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico en 7 ml de THF anhidro, se añaden 141 mg (0,87 mmoles) de CDI y se agita el medio de reacción a 55°C, durante 1 h., en argón. Se añaden 70 mg (0,43 mmoles) de carbonil-1,1'-diimidazol y prosigue la reacción 1 h, a 50°C. Se añade después una suspensión de 97 mg (0,74 mmoles) de ácido 3-amino-4-metilpentanoico racémico en una mezcla de 4 ml de THF y 0,8 ml de DMF y prosigue la agitación 15 h., a 55°C. Después de concentración a presión reducida, se reparte el residuo obtenido en 30 ml de una mezcla de DCM/agua 2:1. Se lava la fase orgánica con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 5 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se concentra el residuo en éter, se filtra sobre frita y se lava con éter. Se obtienen así 91 mg de hidrocloruro de ácido 3-[(4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il)carbonil]amino]-4-metilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 23 %

F(°C) = 152

M = C₃₂H₃₉ClN₂O₆ = 582 ; M+H = 583

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,3 (d, 1H); 7,75 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H); 7,2 (m, 3H); 6,7 (m, 2H); 6,55 (d, 2H); 4,1 (q, 1 H) 3,8 (t, 2H) ; 3,5 (s, 6H); 2,45 (m, 4H) ; 2,3 (s, 6H) 1,8 (m, 3H); 0,9 (d, 6H).

Ejemplo 11 : Hidrocloruro de ácido 3-[(5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)piridin-3-il)carbonil]amino]-4-metilpentanoico (compuesto 29)

11.1. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Una disolución de 4 g (14,35 mmoles) de 5-yodo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 6,42 g (18,64 mmoles) de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en una mezcla de 160 ml de dimetoxietano (DME), 80 ml de EtOH y 120 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃ se agita 15 minutos en argón, después se añaden 662 mg de Pd(PPh₃)₄ y se calienta la mezcla de reacción 4 h 30, a 90°C. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se reparte en una mezcla de 200 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase acuosa se vuelve a extraer con 100 ml de DCM, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 2 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se concentra el residuo en una mezcla metanol / éter 5/95, después se filtra y se lava con éter. Se obtienen así 1,99 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo en forma de sólido beis.

Rendimiento = 40 %

F(°C) = 190

11.2. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.4, se obtienen a partir de 1,99 g (5,38 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 2,26 ml (13,45 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico, 1,6 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 60 %

11.3. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, se obtienen a partir de 1,5 g (2,99 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]nicotinato de metilo y 508 mg (3,74 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, 1,26 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo en forma de aceite.

5 Rendimiento = 95 %

11.4. 5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,26 g (2,84 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo, 843 mg de 5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo en forma de aceite.

10 Rendimiento = 68 %

11.5. Hidrocloruro de ácido 3-[[5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil]amino]-4-metilpentanoico

15 Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 10.6 respectivamente, se obtienen a partir de 835 mg (1,90 mmoles) de 5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo y de 258 mg (1,97 mmoles) de ácido 3-amino-4-metilpentanoico racémico, 130 mg de hidrocloruro de ácido 3-[[5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil]amino]-4-metilpentanoico en forma de sólido blanco.

Rendimiento = 13 %

F(°C) = 139

20 M = C₃₀H₃₆ClN₃O₄ = 537 ; M+H = 538

RMN ¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 9,05 (d, 1H); 9, 5 (d, 1H) ; 9,25 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,3 (d, 1H) 7,15 (d, 1H); 7,15 (m, 4H); 4,25 (m, 1H); 3,8 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (s, 6H) 1,95 (s, 3H); 1,85 (m, 5H); 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 12: Hidrocloruro de ácido 2-[[6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]adamantano-2-carboxílico (compuesto N°43)**12.1. 2-yodo-5-nitrofenol**

25 A una disolución de 30,81 g (200 mmoles) de 2-amino-5-nitrofenol en una mezcla de 500 ml de ácido sulfúrico al 30 % en peso y 500 ml de DMSO enfriado a 5°C, se añade gota a gota una disolución de 20,7 g (300 mmoles) de nitrito de sodio (NaNO₂) en 100 ml de agua, manteniendo la temperatura a 5°C. Después de una media hora a 5°C, se añade gota a gota una disolución de 90 g (600 mmoles) de yoduro de sodio en 100 ml de agua, después se lleva el medio de reacción a T.A.. Después de 2 h de agitación, el medio de reacción se reparte en 2 l de una mezcla de éter/disolución acuosa al 10 % en peso de hidrogenosulfito de sodio 1:1. La fase acuosa se vuelve a extraer con 200 ml de éter y las fases orgánicas reunidas se lavan con 3 x 1 l de agua, después se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentración a presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida se obtienen 39,8 g de 2-yodo-5-nitrofenol en forma de sólido marrón.

Rendimiento = 75 % F(°C) = 150

12.2. 2-(benciloxi)-1-yodo-4-nitrobenceno

40 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.1., se obtienen, a partir de 20,8 g (78,5 mmoles) de 2-yodo-5-nitrofenol y 9,3 ml (78,5 mmoles) de bromuro de bencilo, 25,2 g de 2-(benciloxi)-1-yodo-4-nitrobenceno en forma de aceite.

Rendimiento = 90%

12.3. 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno

45 A una mezcla de 4,08 g (70,2 mmoles) de fluoruro de potasio anhidro y 13,36 g (70,18 mmoles) de CuI anhidro y 19,17 g (54 mmoles) de 2-(benciloxi)-1-yodo-nitrobenceno en 77 ml de NMP anhidro, se añaden 10,4 ml (70,18 mmoles) de trifluorometiltrimetilsilano y se calienta el medio de reacción 18 h, a 45°C, en argón. La suspensión se reparte a T.A. en 1 l de una mezcla de éter/agua : 1:1, se lava la fase orgánica a continuación con 4 x 300 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄, después se concentra a presión reducida. Se obtienen así 15 g de 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno en forma de aceite.

Rendimiento = 94 %

12.4. 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina

A una mezcla de 15 g (50,3 mmoles) de 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno en 200 ml de EtOH, 10 ml de AcOH y 100 ml de agua se añaden 14,1 g (252 mmoles) de limaduras de hierro, después la mezcla de reacción se pone con agitación fuerte a 70°C, durante 20 minutos. Después de enfriamiento a T.A., se adiciona lentamente la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de éter y 1 l de una disolución acuosa saturada en Na₂CO₃. Después de neutralización, se vuelve a extraer la fase acuosa con 2x100 ml de éter. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre cloruro de calcio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de pentano / AcOEt de 0 a 50 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 8,1 g de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina en forma de aceite.

Rendimiento = 60%

12.5. 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 12.1., se obtienen, a partir de 8 g (30 mmoles) de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina, 8 g de 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno en forma de aceite.

Rendimiento = 70%

12.6. Ácido [3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]borónico

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, se obtienen, a partir de 8 g (21,2 mmoles) de 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno, 11,1 ml (22,2 mmoles) de iPrMgCl y 5 ml (21,6 mmoles) de borato de triisopropilo, 4,95 g de ácido [3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]borónico en forma de aceite.

Rendimiento = 79%

12.7. 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.3, se obtienen, a partir de 4,95 g (16,7 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]borónico y 3,88 g (16,72 mmoles) de 6-bromo-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo, 4,38 g de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento = 65 %

F(°C) = 82

12.8. 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia triflato/acoplamiento de Suzuki descrita en los ejemplos 4.4 y 4.5 respectivamente, se obtienen, a partir de 4,38 g (10,9 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo y 1,8 g (13,1 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, 4,63 g de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco

Rendimiento = 89 %

F(°C) =

12.9. 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia debencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen a partir de 2,57 g (5,38 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 2,26 g de 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento = 89 %

F(°C) = 142

12.10. Hidrocloruro de ácido 2-([6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 565 mg (1,19 mmoles) de 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 256 mg (1,31 mmoles) de ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico, 440 mg de hidrocloruro de ácido 2-([6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 55 %

F(°C) = 231

M = C₃₆H₄₀F₃N₃O₄ = 634 ; M+H = 635

5 RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,50 (s, 1H); 8,10 (d, 1 H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1 H) ; 7,25 (m, 5H); 7,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 2H); 3,05 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,05 (m, 7H); 1,90 (s, 3H) ; 1,65 (m, 7 H) .

Ejemplo 13: Hidrocloruro de ácido 1-[[[3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino}ciclohexano carboxílico (compuesto n°55)

13.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo

10 Una disolución de 5 g (10 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo y de 2,78 g (11 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en 50 mL de 1,4-dioxano anhidro se agita 15 min con borboteo de argón, después se añaden 2,93 g (30 mmoles) de acetato de potasio anhidro y 0,37 g (0,45 mmoles) de PdCl₂(dppf) y se calienta la mezcla de reacción 26 h a 80°. Se reparte la mezcla de reacción a continuación en 100 ml de una mezcla de AcOEt/salmuera 1:1. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 3,2 g de 6-[3-(benciloxi)-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 = 67 %

13.2. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

20 Una disolución de 850 mg (1,77 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 524 mg (3,54 mmoles) de 2,3-dicloropiridina en una mezcla de 4 ml de DME y 2 ml de agua, se agita 15 minutos en argón, después se añaden sucesivamente 734 mg (5,32 mmoles) de K₂CO₃ y 61 mg (0,05 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se calienta el medio de reacción 4 h., a 85°C. Se reparte la mezcla de reacción a continuación entre 10 ml de AcOEt y 10 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido en columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 20% de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 237 mg de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 28 %

13.3. 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

30 Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente se obtienen, a partir de 360 mg (0,77 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 130 mg de 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 37%

35 **13.4. Hidrocloruro de ácido 1-[[[3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino}ciclohexano carboxílico**

40 Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 130 mg (0,28 mmoles) de 3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y 44 mg (0,31 mmoles) de ácido 2-aminociclohexanocarboxílico, 120 mg de hidrocloruro de ácido 1-[[[3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino}ciclohexano carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 70 %

F(°C) = 140

M = C₂₉H₃₂Cl₂N₄O₄ = 570 ; M+H = 571

45 RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) :10,45 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,10 (s, 2H); 7,95 (d, 1H) ; 7,50 (dd, 1 H) ; 7,35 (d, 1H); 7,25 (d, 1 H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 3,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,80 (d, 6H) ; 2,20 (m, 4H) ; 1,80 (t, 2H); 1,70-1,2 (m, 6H).

Ejemplo 14: Hidrocloruro de ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)]piridin-2-il}carbonil)amino)-4-metilpentanoico (compuesto N°72)**14.1. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo**

5 Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 743 mg (1,55 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 530 mg de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 72%

10 14.2. Hidrocloruro de ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)]piridin-2-il}carbonil)amino)-4-metilpentanoico

15 Según la secuencia de saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 9 respectivamente, se obtienen, a partir de 385 mg (0,84 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 130 mg (1 mmol) de ácido (3S)-3-amino-4-metilpentanoico (J. Org. Chem., 1999, 6411-6417), 333 mg de hidrocloruro de ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)]piridin-2-il}carbonil)amino)-4-metilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 67 %

F(°C) = 157

$[\alpha]_D^{22} = -18^\circ$; (c=0.1; MeOH)M = C₃₀H₃₅Cl₂N₃O₄ = 571; M+H = 572

20 RMN1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,60 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40-7,15 (m, 5H); 6,90 (d, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,55 (t, 2H); 2,25 (d, 3H (confórmeros)); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 0,85 (dd, 6H (confórmeros)).

Ejemplo 15 : Hidrocloruro de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)]piridin-2-il}carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 66)**15.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo**

25 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 1 g (2 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-((trifluorometil)sulfonil)oxi]piridin-2-carboxilato de metilo y 418 mg (2,8 mmoles) de ácido 2,4-dimetilfenilborónico conduce a 820 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento =90%

30 15.2. Hidrocloruro de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación/saponificación descrita en los ejemplos 4.6, 1.6 y 1.7 respectivamente, se obtienen a partir de 820 mg (1,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 659 mg de hidrocloruro de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico en forma de goma.

35 Rendimiento = 77%

15.3. Hidrocloruro de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)]piridin-2-il}carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

40 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.8, el acoplamiento peptídico efectuado entre 356 mg (0,75 mmoles) de hidrocloruro de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico y 113 mg (0,79 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico conduce a 160 mg de hidrocloruro de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 38 %

F(°C) = 158

45 M = C₃₂H₃₈ClN₃O₄ = 563.; M+H = 564

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 12,45 (s, 1 H); 10,40 (s, 1 H); 8,45 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40 (d, 1 H); 7,20 (s, 1H); 7,15 (s, 2H); 2,75 (s, 6H); 7,10 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,20 (t, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 2,2-2,05 (m, 4H); 1,90 (s, 3H); 1,85 (t, 2H); 1,75-1,30 (m, 6H).

Ejemplo N°16: Hidrocloruro de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoico. (compuesto N° 117)

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 9, el acoplamiento peptídico efectuado entre 950 mg (2 mmoles) de hidrocloruro de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico y 412 mg (2,05 mmoles) de (3S)-3-amino-4,4-dimetilpentanoato de terc-butilo (J.Org.Chem. , 1999; 64, 6411-6417) conduce a 830 mg de hidrocloruro de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4,4-dimetilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 70%

F(°C) = 130

$[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$; (c=0,1 ; MeOH) M = C₃₂H₄₀C)N₃O₄ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,09 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,85 (m, 3H); 6,80 (t, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,65 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,50 (d, 6H); 2,40 (dd, 1H); 2,30 (dd, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (s, 3H); 0,70 (d, 9H, confórmeros).

Ejemplo N°17: Hidrocloruro de ácido 1-([3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino)ciclohexano carboxílico (compuesto n°65)**17.1. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo**

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 13.2, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura efectuado entre 4,4 g (9,17 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 2,5 g (11 mmoles) de 2-bromo-3,5-dicloropiridina conduce a 3 g de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 65 %

17.2. 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen a partir de 3 g (6,2 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 1,8 g de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de goma.

Rendimiento = 58%

17.3. Hidrocloruro de ácido 1-([3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,8 g (3,62 mmoles) de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y 472 mg (3,3 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico, 1,12 g de hidrocloruro de 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

M C₂₉H₃₁Cl₃N₄O₄ = 604 ; M+H = 605

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,75 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,15 (dd, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,75 (d, 6H); 2, 3-1, 3 (m, 12H).

Ejemplo N°18: Hidrocloruro del ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N°75)**18.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo**

Se introducen en un tubo de tornillo, 2 g (4 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-([trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de tolueno anhidro. A la disolución puesta en argón, se añaden sucesivamente 938 mg (4,78 mmoles) de benzofenona hidrazona, 1,95 g (6 mmoles) de carbonato de cesio y 65 mg (0,08 mmoles) de PdCl₂ (dppf). La mezcla de reacción se pone 3 h, a 90°C, con agitación, después se reparte en 100 ml de una mezcla de éter/agua 1 : 1. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/acetona de 0 a 5 % en acetona. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,94 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 88%

18.2. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo

Se introducen en un tubo de tornillo 600 mg (1,08 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo, 378 mg (3,78 mmoles) de 2,4-pentanodiona, 186 mg (1,08 mmoles) de ácido paratoluenosulfónico y 5 ml de etanol. Se calienta la mezcla a 120°C, con agitación, durante 48 h, se enfría, después se concentra a presión reducida. El residuo se reparte a continuación en 50 ml de AcOEt y 50 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/AcOEt de 0 a 50 % en AcOEt. Después de concentrar a presión reducida, se obtienen 235 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de aceite.

Rendimiento = 47 %

18.3. Hidrocloruro de ácido 6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico

Según la secuencia desbencilación /O-alkilación / saponificación descrita en los ejemplos 4.6, 1.6 y 1.7 respectivamente, se obtienen a partir de 1 g (2,25 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo, 460 mg de hidrocloruro de ácido 6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico.

Rendimiento = 43 %

18.4. Hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 9, el acoplamiento peptídico efectuado entre 460 mg (1 mmol) de hidrocloruro de ácido 6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico y 156 mg (1,09 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico conduce a 270 mg de hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexano carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 46 %

F(°C) = 202

M C₂₉H₃₆ClN₅O₄ = 553 ; M+H = 554

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 12,45 (s, 1 H); 10,3 (s, 1H); 8,40 (s, 1 H); 8,15 (s, 2H); 7,45 (d, 1H) ; 7,00 (m, 2H); 6,05 (s, 1H); 3,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (d, 6H); 2,20 (s, 3H) ; 2,15 (m, 4H); 1,70 (s, 3H); 2,9-1,2 (m, 8H).

Ejemplo N°19 Hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 80)

19.1. 5-aminopirazin-2-carbonitrilo

Una suspensión de 1,85 g (20,7 mmoles) de cianuro de cobre y 1 g (20,7 mmoles) de cianuro de sodio en 20 ml de DMF se lleva con agitación a 135°C. A la disolución obtenida se añaden 3,6 g (20,7 mmoles) de 5-bromopirazin-2-amina y se mantiene la temperatura de 135°C, durante 18 h. Se vuelven a añadir después 2 equivalentes de cianuro de sodio y de cianuro de cobre y se mantiene el calentamiento durante aún 24 h. Después de enfriamiento, se añaden 100 ml de una disolución acuosa 0,3 N de cianuro de sodio, se agita la mezcla 1 h a 40°C, después se reparte en 300 ml de una mezcla de AcOEt / agua 1:1. Después de lavado con 2 x 100 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 100 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,24 g de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo en forma de aceite.

Rendimiento = 50 %

19.2. 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 2,24 g (18,65 mmoles) de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo y 9,45 ml (74,40 mmoles) de éterato de trifluoruro de boro en 50 ml de metanol, se lleva 2 h a reflujo. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se recoge el residuo obtenido en 200 ml de AcOEt y 10 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/AcOEt 1:1. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,4 g de 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 49 %

19.3. 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,4 g (9,14 mmoles) de 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo en 10 mL de acetonitrilo se añaden 1,79 g (10,05 mmoles) de N-bromosuccinimida. Se agita la mezcla de reacción 2 h, a 20°C, después se reparte en 100 ml de una mezcla de AcOEt / agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 2x50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 50 % en AcOEt. Después de concentraciones a presión reducida, se obtienen 1,66 g de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento = 78%

19.4. 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo

Una suspensión de 137 mg (0,36 mmoles) de dicloruro de (bis-benzonitrilo)-paladio II y 183 mg (0,43 mmoles) de difenilfosfinobutano en 7 ml de tolueno en argón se agita 30 min, a temperatura ambiente. Se añaden a continuación con burbujeo de argón 1,66 g (7,15 mmoles) de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo, 1,97 g (7,51 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico, 2,4 ml de etanol y 3,58 ml (7,15 mmoles) de una disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio. Se lleva el medio de reacción a reflujo 5h 30, después se reparte en 100 ml de una mezcla de agua/AcOEt 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 50 a 100 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,33 g de 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento = 50 %.

19.5. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,28 g (3,46 mmoles) de 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de acetonitrilo anhidro enfriado a 0°C en argón, se añaden gota a gota 0,82 ml (6,9 mmoles) de nitrito de terc-butilo. Después de 2 h a 0°C, se añaden 1,54 g de dibromuro de cobre y se agita la suspensión obtenida 1h 30, a 65°C. Después de enfriamiento, se reparte la mezcla de reacción en 100 ml de una mezcla de AcOEt/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 3 x 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 645 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento = 43 %

19.6. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 545 mg (1,26 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo y 205 mg (1,51 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, conduce a 430 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera.

Rendimiento = 76%

19.7. Hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia desbencilación / O-alkilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 4.6, 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 485 mg (1,09 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo, 154 mg de hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil]amino)ciclohexano carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 20 %

F(°C) = 162

M C₃₀H₃₅ClN₄O₄ = 550 ; M+H = 551

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,40 (s, 1H); 9,15 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,40 (d, 1H); 7,30 (m, 5H) ; 7,10 (dd, 1H); 3,85 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (d, 6H); 1,95 (s, 3H); 2,3-1,3 (m, 12H).

Ejemplo N°20: Hidrocloruro de ácido 1-([3-amino-6-14-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 129)**20.1. 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo**

Se introducen en un tubo de tornillo, 5 g (22,5 mmoles) de 3-amino-5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo, 3,2 g (23,65 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico en 45 ml de tolueno anhidro. Después de solubilización, se añaden 34 ml (67,6 mmoles) de una disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio y se desgasifica la mezcla bifásica, 30 min, por burbujeo de argón. Se añaden entonces 1,3 g (1,13 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se agita vigorosamente la mezcla de reacción a 110°C durante 48 h. Después de enfriamiento, se reparte la disolución en 500 ml de una mezcla de AcOEt/salmuera 1:1 y se vuelve a extraer la fase acuosa por 4 x 50 ml de AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 20 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2 g de 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento = 50%

20.2. 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito anteriormente (ejemplo 20.1), el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 1,7 g (6,12 mmoles) de 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo y 3,2 g (12,24 mmoles) de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo, 1,97 g (7,51 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico, conduce a 2,7 g de 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de goma.

Rendimiento = 80 %

20.3. Hidrocloruro de ácido 1-([3-amino-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia desbencilación / O-alkilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 4.6, 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 263 mg (0,57 mmoles) de 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo, 40 mg de hidrocloruro de ácido 1-([3-amino-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil]amino)ciclohexano carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 12,5 %

F(°C) = 138

M C₃₀H₃₆ClN₅O₄ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 12,40 (s, 1H); 10,1 (s, 1H); 8,30 (s, 1 H); 7,55 (s, 2H); 7,30 (c, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,05 (s, 1 H); 6,85 (d, 1H); 3,80 (t, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,15 (d, 2H); 2,05 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H); 1,75 (t, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,25 (m, 1 H).

Ejemplo N° 21: Hidrocloruro de ácido 1-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexano carboxílico (compuesto N° 105)**21.1. 4-cloro-3-yodofenol**

Según la secuencia reducción / reacción de Sandmeyer descrita en los ejemplos 12.4 y 12.1 respectivamente, se obtienen a partir de 25 g (144 mmoles) de 4-cloro-3-nitrofenol 24 g de 4-cloro-3-yodofenol en forma de aceite.

Rendimiento = 66%

21.2. 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno

A una disolución de 2,45 g (9,6 mmoles) de 4-cloro-3-yodofenol en 30 ml de DMF se añaden 2 g (14,5 mmoles) de K₂CO₃ y 1,16 ml (14,5 mmoles) de yodoetano. Se calienta el medio de reacción a 50°C con agitación, durante 3 h, después se reparte en 200 ml de una mezcla éter/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 3x50 ml de agua, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se obtienen 2,38 g de 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno en forma de aceite.

Rendimiento = 87 %

21.3. Ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico

A una disolución de 2,38 g (8,4 mmoles) de 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno en 50 ml de THF anhidro, enfriado en argón a -78°C, se añaden gota a gota 5,5 ml (8,8 mmoles) de una disolución 1,6 N de butillitio en hexano, durante 30

min. Después de 2 h, a -70°C, se añaden 1,74 g (9,2 mmoles) de borato de triisopropilo y se agita el medio de reacción 3 h, a temperatura ambiente, después se reparte en 200 ml de una mezcla de AcOEt/HCl ac 5 N 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/metanol de 0 a 10 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 990 mg de ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico, en forma de aceite.

Rendimiento = 59%

21.4. 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, la reacción de Suzuki efectuada entre 452 mg (2,26 mmoles) de ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico y 1 g (1,88 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo (obtenido en 3 etapas a partir de 1-cloro-4-yodo-2-[(4-metoxibencil)oxi]benceno según la secuencia boración / acoplamiento de Suzuki / triflato descrita en los ejemplos 4.2, 4.3 y 4.4 respectivamente) conduce a 700 mg de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 70%

21.5. 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-(4-cloro-3-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 700 mg (1,3 mmoles) de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de DCM agitada a 0°C, se añade 1 ml (13 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla de reacción 2 h, a 20°C, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 ml de DCM y se lava con 50 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 524 mg de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-(4-cloro-3-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 96%

21.6. Hidrocloruro de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia O-alkilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 524 mg (1,25 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo, 125 mg de hidrocloruro de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 18 %

F(°C) = 160

M C₃₂H₃₇Cl₂N₃O₅ = 613; M+H = 614

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,45 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 3H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (s, 6H) ; 2,20 (d, 2H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,65 (m, 3H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,30 (t, 3H).

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención:

TABLA DE COMPUESTOS

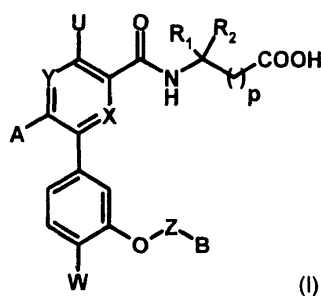
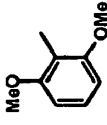
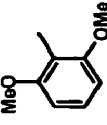
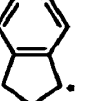
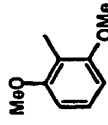
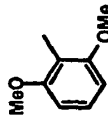
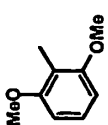
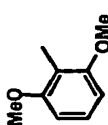
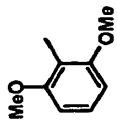
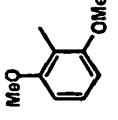
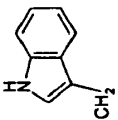
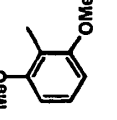
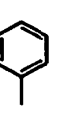
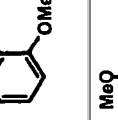
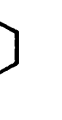
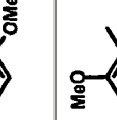
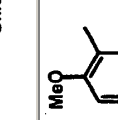
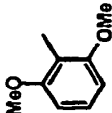
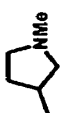
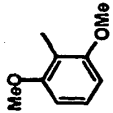
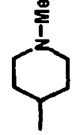
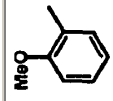
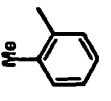
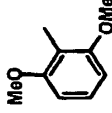
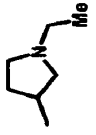
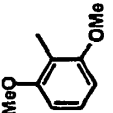
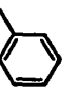
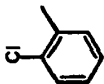
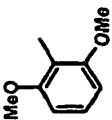
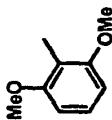
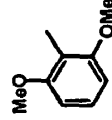


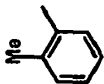
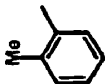
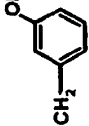
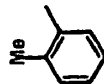
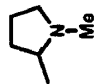
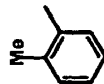
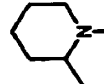
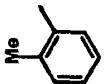
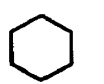
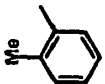
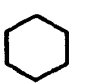
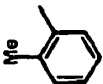
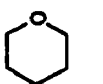
TABLA I Algunos compuestos presentados a continuación son en forma de hidrocioruro.

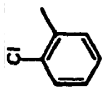
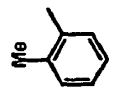
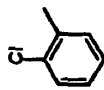
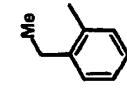
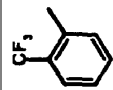
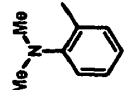
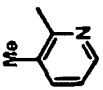
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
1		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	175
2		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
3		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
4		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
5		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	164
7		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	N	CH	H	202

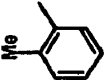
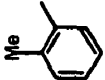
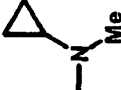
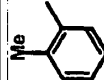
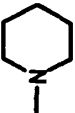
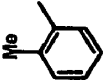
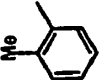
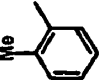
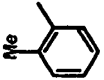
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
8		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	166
9		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	170
10		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	>200
11		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	>200
12		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
13		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		CH ₃	Cl	N	CH	H	>200
14		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂	CH ₃	Cl	N	CH	H	>200

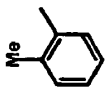
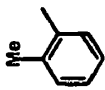
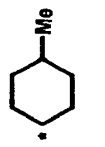
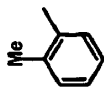
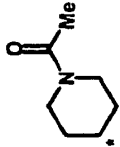
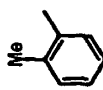
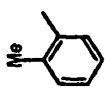
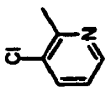
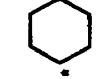
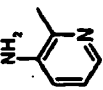
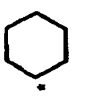
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
15		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	215
16		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	231
17		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	184
18		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	224
19		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	217
20		(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	219
21		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	192

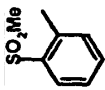
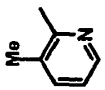
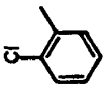
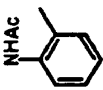
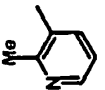
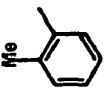
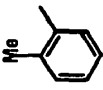
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
22		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	214
23		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	199
24		(CH ₂) ₃	NEt ₂	0			Cl	N	CH	H	189
25		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	197
26		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	219
27		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	209
28		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	CH	CH	H	152

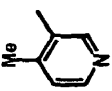
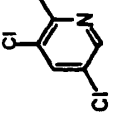
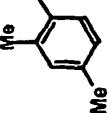
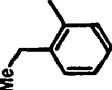
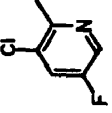
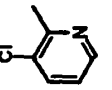
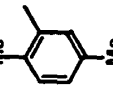
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
29		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	CH	N	H	139
30		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	160
31		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	175
32		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	160
33		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1			Cl	N	CH	H	168-170
34		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	146-150
35		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200

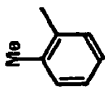
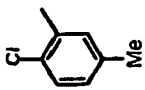
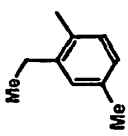
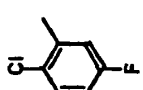
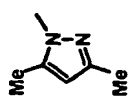
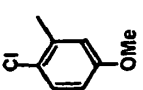
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
36		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188
37		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	Cl	N	CH	H	145
38		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	Cl	N	CH	H	162
39		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	195-198
40		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	178-184
41		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	222
42		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	220-222

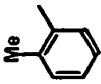
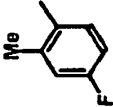
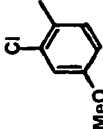
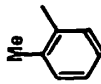
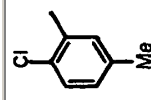
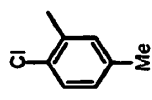
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
43		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CF ₃	N	CH	H	230-232
44		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	208-210
45		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	>200
46		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	>200
47		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	185
48		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	156
49		(CH ₂) ₂ CHMe	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196

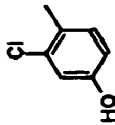
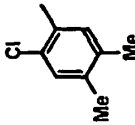
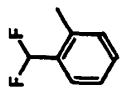
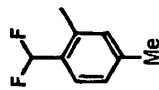
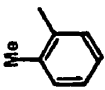
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
50		CH(Me)(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188
51		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	216
52		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188-189
53		CH ₂ CH(OH)CH ₂ enantiómero (S) (CH ₂) ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	200
54			NEt ₂	0			Cl	N	CH	H	178
55		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	140
56		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200

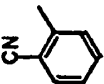
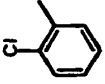
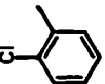
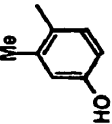
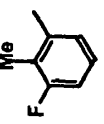
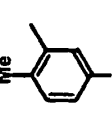
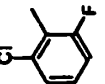
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
57		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	190-200
58		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	174
59		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂ enantiómero (R)	H	Cl	N	CH	H	138
60		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196
61		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172
62		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (R)	H	Cl	N	CH	H	145
63		CH ₂ CH(OH)CH ₂ enantiómero (R)	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	200

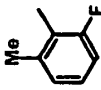
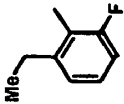
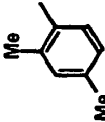
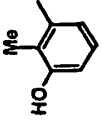
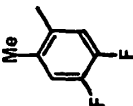
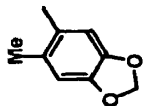
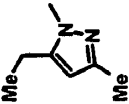
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
64		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	174
65		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	165
66		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
67		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	150
68		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	237
69		(CH ₂) ₃	NMeEt	0			Cl	N	CH	H	156
70		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144

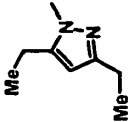
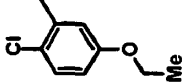
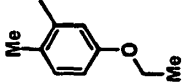
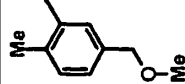
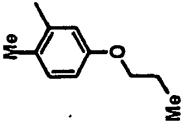
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
71		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196
72		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	Cl	N	CH	H	157
73		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172
74		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	230
75		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	202
76		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
77		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CH ₂ CH ₃	N	CH	H	200
78		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
79		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	164
80		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	162
81		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	136
82		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	140

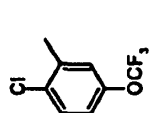
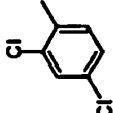
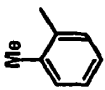
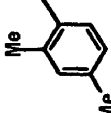
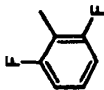
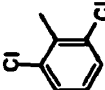
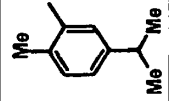
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
83		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	175
84		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	169
85		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	146
86		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	163
87		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	117
88		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	148
89		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	186

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
90		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152
91		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃	H	Cl	N	CH	H	165
92		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	Cl	N	CH	H	170
93		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	134
94		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
95		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	168
96		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147

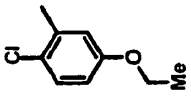
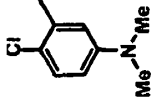
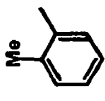
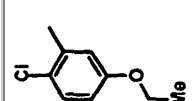
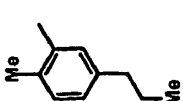
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
97		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	154
98		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	149
99		(CH ₂) ₃	NMe(CH ₂) ₂ OH	0			Cl	N	CH	H	140
100		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196
101		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	157
102		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	195
103		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
104		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152
105		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160
106		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	287
107		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	138
108		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
109		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147
110		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	176
111		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	185
112		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
113		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
114		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	157
115		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	142
116		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CHOMe	H	205
117		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	Cl	N	CH	H	130
118		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	173
119		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	162
120		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
121		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
122		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	134
123		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	135
124		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	140
125		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	148
126		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	122

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
127		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	Cl	N	N	H	141
128		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	115
129		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	NH ₂	138
130		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	NH ₂	158
131		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144

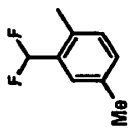
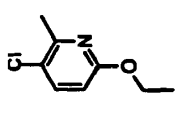
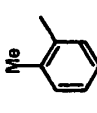
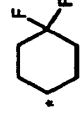
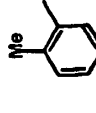
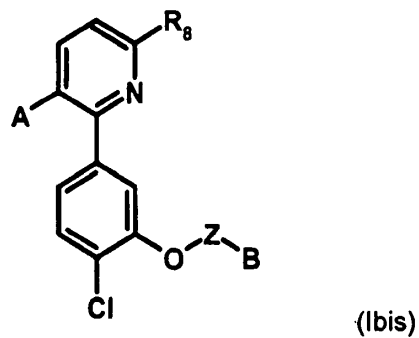
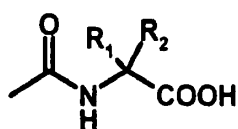
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
132		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160
133		CH ₂ (CHF)CH ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
134		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	155
135		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	274
136		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	NHMe	155

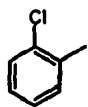
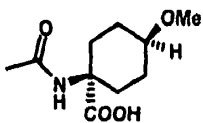
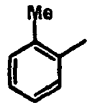
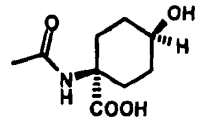
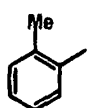
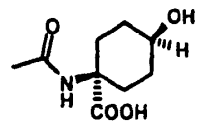
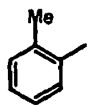
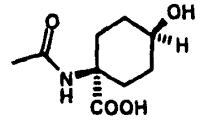
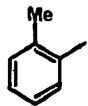
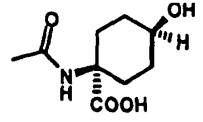
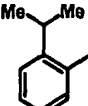
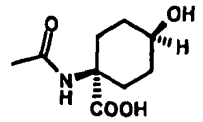
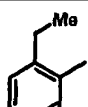
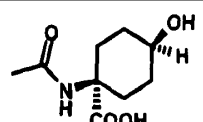
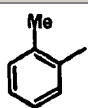
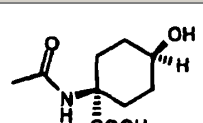
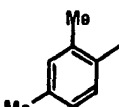
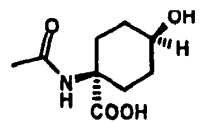
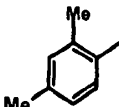
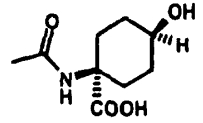
TABLA DE COMPUESTOS

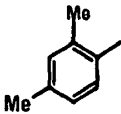
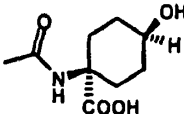
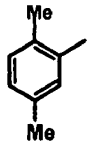
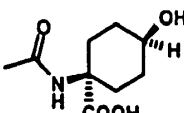
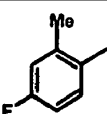
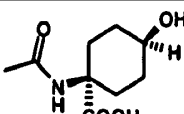
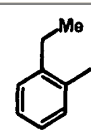
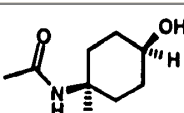
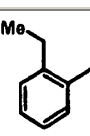
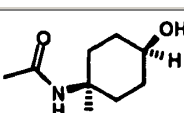
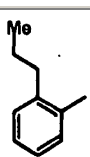
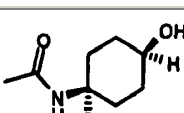
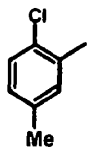
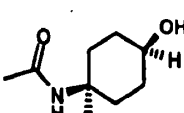
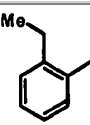
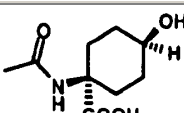
R₈ representa



5 TABLA II

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
137		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170
138		(CH ₂) ₃	NMe ₂		166
139		(CH ₂) ₃	NMe ₂		180-190
140		(CH ₂) ₃	NMe ₂		190-200
141		(CH ₂) ₃	NMe ₂		160
142		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
143		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250
144		(CH ₂) ₂			150
145		(CH ₂) ₃	NMeEt		160
146		(CH ₂) ₄	NMe ₂		148
147		(CH ₂) ₃	NEt ₂		158
148		(CH ₂) ₃	NMe ₂		162
149		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170
150		(CH ₂) ₃	NMe ₂		167-170
151		(CH ₂) ₃	NMe ₂		202
152		(CH ₂) ₃	NMeEt		178

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
153		(CH ₂) ₃	NEt ₂		162
154		(CH ₂) ₃	NMe ₂		174
155		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170-175
156		(CH ₂) ₃	NMePr		138
157		(CH ₂) ₃	NMeEt		145
158		(CH ₂) ₃	NMe ₂		150
159		(CH ₂) ₃	NMe ₂		165
160		CH ₂ CH(Me)CH ₂	NMe ₂		158

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos con vistas a determinar las propiedades de los compuestos de la invención, en particular con:

- un análisis *in vitro* de movilización cálcica intracelular (análisis FlipR) poniendo en juego a antagonistas de Urotensina II (los compuestos de la presente invención) del receptor GPR14 humano,
- un análisis funcional de la contracción de anillos aórticos de rata poniendo igualmente en juego a antagonistas de Urotensina II representados por los compuestos de la presente invención.

Estos dos ensayos se describen 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+} .

10 1.3. Protocolo**Plan del experimento**

- 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
- 15 4) Adición del ligando al FlipR y medida en presencia de los productos
- 5) Tratamiento y exportación de los datos

Células CHO GPR14

- 20 Las células se cultivan en medio completo en Frascos T225. Para los experimentos, las células se subcultivan en 200 µl 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

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 de 200 mg/ml en DMSO (se conserva una semana a temperatura ambiente protegida de la luz).

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

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 100 µl de tampón de medida en cada pocillo
- 30 • adición de 10 µl 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 .

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.

- 35 Después de una incubación de las placas, 20 min, a temperatura ambiente, protegidas de la luz, éstas se ponen en el FlipR con vistas a la medición de la fluorescencia.

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

- 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.
- 40

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 :

- 5
- 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)

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

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

1.5. Anejo

10 **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.

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
--------------	----------------------------	----------------------------	-------------------------

- 15 Verificar el PH 7,4.

1.6. Material

Urotensina II humana (Bachem H-4768)

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

Probenecid (Sigma P8761 100g)

- 20 Ácido Plurónico (Molecular Probes P6867)

HBSS 10x (Gibco 14185-045)

HEPES (ácido) (Sigma H3375)

Carbonato de sodio (Sigma S7795) Na₂CO₃

Sulfato de magnesio (Sigma M7774) MgSO₄

Cloruro de calcio (Sigma C5080) CaCl_2

Puntos negros (Molecular Devices 9000-0549)

Placas negras de 96 pocillos (Beckton Dickinson 356640)

DMSO (Sigma D 5879)

5 1.7. Resultados

Los compuestos ensayados tiene una CI_{50} en el ensayo FlipR inferior a 10.000 nM. Algunos de estos compuestos tienen un IC_{50} en el análisis FlipR inferior a 100 nM. Como ejemplos, los compuestos n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 de la tabla presentan CI_{50} de 19, 25, 72, 28, 9, 32, 4,2, 13, 32, 24, 21, 31, 16, 4,2 y 15 nM, respectivamente.

10 2. Contracción de Aorta de Rata

2.1. Protocolo.

Se anestesian ratas macho Sprague-Dawley (400-500 g; C. River, Francia) con pentobarbital sódico al 6% (Ceva Santé Animale) por inyección intraperitoneal (0,4-0,5 ml), después se les practica la eutanasia por exsanguinación. Las aortas extraídas, limpias y liberadas del endotelio se cortan en 4 anillas de 0,2-0,3 cm aproximadamente. Cada fragmento se pone en una cuba de órganos aislados conteniendo 20 ml de una disolución de Krebs de la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4,7; MgCl_2 1,2; CaCl_2 2,6; NaHCO_3 25; glucosa 11,1; (pH = 7,4).

El tejido, mantenido a 37° y aireado por una corriente de carbógeno (95% de O_2 -5% de CO_2), se une a un captador isométrico Grass FT03 con una tensión basal de 2 g y conectado a un amplificador Gould serie 6600 que permite la grabación de variaciones de tensión. La adquisición de datos se hace automáticamente en un PC Compaq hp gracias al programa IOX (versión 2.2) de la compañía Emka.

Después de 60 min de estabilización, se analiza la viabilidad de la preparación por una preestimulación con 60 mM de KCl. Se repite esta contracción una segunda vez y la tensión desarrollada servirá de referencia (100 %) para normalizar la respuesta a la Urotensina II.

La curva concentración-respuesta contráctil a la Urotensina II se construye entonces de manera acumulativa hasta la obtención de una respuesta máxima.

Se realiza una sola curva concentración-respuesta debido a los efectos de insensibilización inducidos por la Urotensina II.

Los antagonistas o el vehículo (DMSO al 0,15 % máximo) se añaden en la cuba 30 min antes que el agonista.

2.2. Compuesto

La urotensina II humana proviene de Bachem Ltd (UK) y se disuelve en BSA al 0,1 %.

2.3. Análisis de los datos

Las respuestas se expresan en % de la contracción máxima observada con KCl. Los resultados representan la media $\pm$ sem de las respuestas individuales. N corresponde al número de animales por lote.

El análisis de las curvas sigmoideas utilizando el programa Everstat (De Lean A, Munson PJ, Rodbard D., Am J Physiol 1.978 ;235(2) :E97-102.), ha permitido determinar los CE_{50} (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) y los E_{max} (efecto máximo).

Para evaluar el poder de los antagonistas a partir de una sola concentración, se han calculado los pKb según la ecuación: $\text{pKb} = -\log[\text{antagonista}]_{\text{M}} + \log(\text{concentración-ratio} - 1)$ (Furchgott RF, Blaschko H, Muscholl E, editores. Handbook of Exp Pharmacol, Catecholamines, Springer, Berlin Heidelberg Nueva York; 1972; 33:283-335) donde la concentración-ratio es el CE_{50} del agonista en presencia del antagonista dividido por el CE_{50} del agonista en ausencia del antagonista.

Si se analizan varias concentraciones de antagonista, el pA_2 ($\pm$ límites de confianza) se calcula por el método gráfico de Schild (Arunlakshana O y Schild HO, Br J Pharmacol, 1.959;14:48-58).

2.4. Resultados

Los compuestos analizados tienen un pKb comprendido entre 5,5 y 8,15. Como ejemplos, los compuestos n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 de la tabla presentan un pKb de 6,5 ; 7,1; 7,5; 6,6; 7,1; 6,5; 6,7; 6,7; 6,2; 6,3; 6,6; 6,8; 7,1; 6,5; 6,8 respectivamente.

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 los medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I).

5 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento y/o la prevención de: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, hipertensión portal, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales y más en particular agudas y crónicas de origen diabético y/o hipertenso, diabetes, inflamación en general, fibrosis en general y aneurismas.

10 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.

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

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

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 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

25 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.

30 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.

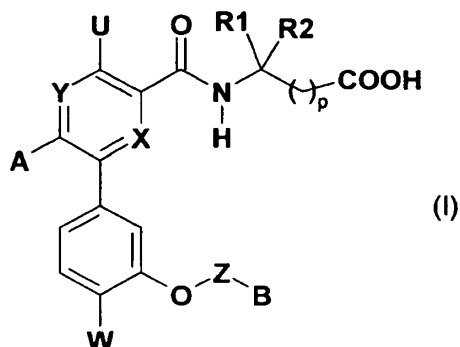
35 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

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

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 de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I) :



en la que :

5 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido;

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

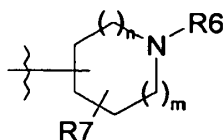
10 Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi;

B representa:

• bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

15

• bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

20 R₁ y R₂ representan :

• bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R₁ o R₂ diferente de un átomo de hidrógeno,

25 • bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo;

30 p representa un número entero igual a 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y representan independientemente entre sí un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o

alcoxi; sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diaestereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7 donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diaestereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

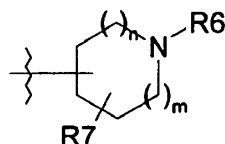
4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido en posiciones cualquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo, $-SO-$ y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5; sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diaestereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo; sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diaestereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Z representa un enlace, un grupo cicloalquileno o un grupo alquileno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo, hidroxilo y alcoxi; sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diaestereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que B representa un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente entre sí un grupo alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo, o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 o 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

8. Compuestos según la reivindicación 1, en los que B representa un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente entre sí 0, 1 ó 2, y donde R6 y R7 representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo; sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

9. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R1 y R2 representan, independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y $-O-CO$ -alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno, sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

10. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,3,1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico opcionalmente sustituido, en una posición cualquiera (que comprende un átomo de nitrógeno, si ha lugar) con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-CO$ -alquilo y acilo; sus sales, sus hidratos o solvatos, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, que comprenden sus mezclas racémicas.

11. Compuestos según la reivindicación 1, en los que :

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón $-CR_3-$, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7, donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en posiciones cualesquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo y $-SO_2$ -alquilo, donde R

y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5;

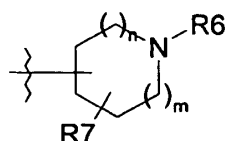
W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

5 Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por al menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxilo;

B representa:

bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, hidroxialquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo,

10 • bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

R1 y R2 representan :

15 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

20 • bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, indanilo, tetrahidropirano, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi;

p representa un número entero igual a 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que :

25 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

A representa un grupo: fenilo, piridinilo o pirrolidinona, sustituido en posiciones cualesquiera por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7, donde R7 es un átomo de hidrógeno;

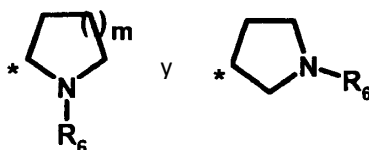
W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

30 Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por un grupo metilo;

B representa:

• bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

• bien los heterociclos de la fórmula siguiente:



35

donde m = 1 ó 2 y R6 representa un grupo etilo o metilo;

R1 y R2 representan :

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo isopropilo, tercbutilo,

- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre : cicloalquilo, tetrahidropirano, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxi o metoxi o uno o dos átomos de halógeno,

p representa 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

13. Compuestos según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en los que:

X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

10 A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2, 4, 5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

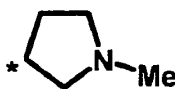
W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

15 Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

- bien un grupo –NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: metilo, etilo o propilo o forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



20 R1 y R2 representan :

- bien R1 es un átomo de hidrógeno y R2 un grupo isopropilo, tercbutilo, soportando el átomo de carbono los grupos R1 y R2, que adoptan la configuración absoluta S,

25 • bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxi o metoxi.

p representa 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

14. Compuestos según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en los que:

30 X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2, 4, 5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

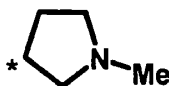
35 W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

- bien un grupo –NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: metilo, etilo o propilo o forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

40 • bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



R1 y R2 representan :

• bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo (C₃-C₈) y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxilo o metoxi.

p representa 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

15. Compuestos según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en los que:

X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

10 A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2, 4, 5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

15 Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

• un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: metilo, etilo o propilo o forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

R1 y R2 representan :

20 • bien R1 es un átomo de hidrógeno y R2 un grupo isopropilo, tercbutilo, soportando el átomo de carbono los grupos R1 y R2, que adoptan la configuración absoluta S,

• bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo (C₃-C₈) tal como ciclohexilo o cicloheptilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxilo o metoxi,

25 p representa 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

16. Compuesto según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que es un hidrocloruro.

17. Compuesto según al menos una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se elige entre:

30 ■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantan-2-carboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-4-metoxi-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

35 ■ 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

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-fluoro-6-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-metil-5-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-cloro-5-(1-metiletoxifenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[5-[2-cloro-5-(dimetilamino)fenil]-6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-etil-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metil-5-propilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(difluorometil)-4-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-etoxi-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-fluoropropoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(difluorometil)-5-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[5-(metoximetil)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-metil-5-(1-metiletoxifenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-metil-5-(2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metil-5-propoxifenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico
- Ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)fenilalanina
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-fenilbutanoico
- 15 ■ Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-(1H-indol-3-il)butanoico
- Ácido ([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)(fenil)acético
- Ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclohexilpropanoico
- 20 ■ Ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)-alfa-metilfenilalanina
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)-3-metilisovalina
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-fenilpiridin-2-il]carbonil)amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino}adamantano-2-carboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 9-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino}biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino}adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([(2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3,4'-bipiridin-6-il)carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 2-([(2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6-il)carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico

- Ácido 3-[[{4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il]carbonil}amino]-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 3-[[{5-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil}amino]-4-metilpentanoico
- 5 ■ Hidrocloruro de la N-[[6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]-3-hidroxifenilalanina
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-[ciclopropil(metil)amino]propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(dimetilamino)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[{6-[3,5-dicloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 4-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3R)-3-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]-4-metilpentanoico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)butoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-[[{2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]-4-metilciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 2-[[{6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-1-metilpropoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino]adamantano-2-carboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(2S)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido acetil-4-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil) fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido [1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]acético
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido cis-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[5-[2-(acetilamino)fenil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro de la N-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}-D-valina

- Hidrocloruro del ácido 1-[[[2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2'-metil-3,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-4'-metil-3,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[4-(dimetilamino)butoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]fenil)-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-3-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-propilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]-4-hidroxíciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)cicloheptanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-etilfenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclobutilpropanoico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclopropilpropanoico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-hidroxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 4-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)oxepan-4-carboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cianofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4,5-difluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({5-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-(difluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]-3-[metilamino]piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({5-[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il}carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- 20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il}carbonil}amino)-4,4-difluorociclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-(metilamino)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil) fenil]piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 **18.** Compuesto según al menos una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se elige entre:
- Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metil-5-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 40 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il}carbonil}amino)cicloheptanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il}carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 45 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il}carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

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

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2'-metil-3,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

10 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

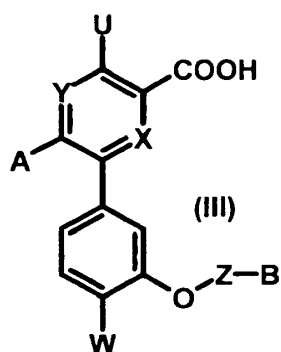
■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)cicloheptanocarboxílico

15 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

■ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

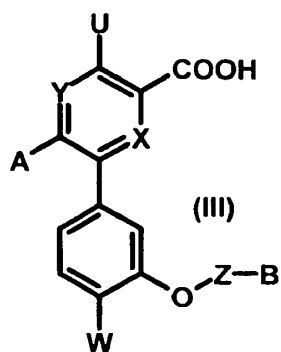
20 ■ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

19. Compuesto de la fórmula (III):

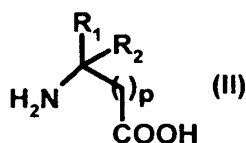


en la que U, X, Y, Z, W, A y B son tal como se define en la reivindicación 1,

25 20. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III):



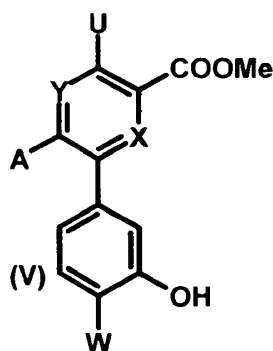
en la que U, X, Y, Z, W, A y B son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (II):



en la que p, R₁ y R₂ son tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento, una base orgánica débil y un disolvente polar aprótico a temperatura ambiente.

21. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende las etapas siguientes:

a) reacción de un compuesto de fórmula (V):

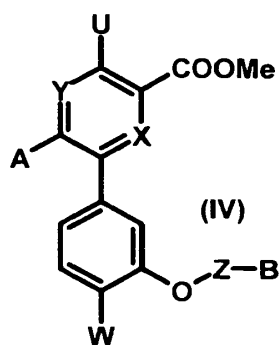


en la que U, X, Y, W y A son tal como se define en la reivindicación 1,

-bien con un derivado clorado Cl-Z-B en presencia de una base mineral débil en un disolvente polar aprótico a una temperatura comprendida entre 80°C y 100°C.

-bien con un alcohol de fórmula HO-Z-B en presencia de trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una cantidad catalítica de base orgánica débil, a 0°C, en un disolvente aprótico,

con Z y B tal como se definen para la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (IV)



en la que U, X, Y, W, A, Z y B son tal como se define en la reivindicación 1,

b) saponificación de dicho compuesto de fórmula (IV) con ayuda de una base mineral fuerte en una mezcla de agua/metanol mantenida a temperatura ambiente o calentada a reflujo, después de acidificación, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III) tal como se define en la reivindicación 20;

c) reacción de dicho compuesto (III) con un compuesto de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 20.

22. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición de este compuesto de un ácido farmacéuticamente aceptable o incluso un hidrato o un solvato.

23. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición de este compuesto de un ácido farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 **24.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales agudas y crónicas de origen diabético y/o hipertenso, diabetes, inflamación, fibrosis y aneurismas, trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia o incluso enfermedades del sueño y tumores malignos o enfermedades respiratorias, asma.
- 10 **25.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las insuficiencias renales aguda y crónica de origen diabético.
- 26.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la diabetes.
- 27.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los vómitos.
- 15 **28.** Utilización de un antagonista de urotensina II para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los vómitos.