

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 934**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09793422 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2376455**

54 Título: **Compuestos de aminopiridina y carboxipiridina como inhibidores de fosfodiesterasa 10**

30 Prioridad:

17.12.2008 US 138443 P
17.12.2008 US 138434 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2013

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

ALLEN, JENNIFER R.;
CHEN, NING;
FALSEY, JAMES R.;
FROHN, MICHAEL;
HARRINGTON, PAUL;
HU, ESSA;
KALLER, MATTHEW R.;
KUNZ, ROXANNE;
MERCEDE, STEPHANIE J.;
NGUYEN, THOMAS T.;
PICKRELL, ALEXANDER J.;
REICHEL, ANDREAS;
RUMFELT, SHANNON;
RZASA, ROBERT M.;
SHAM, KELVIN;
SIEGMUND, AARON C.;
TEGLEY, CHRISTOPHER M. y
YAO, GUOMIN

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 397 934 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aminopiridina y carboxipiridina como inhibidores de fosfodiesterasa 10

Campo de la invención

5 En el presente documento se proporcionan determinados compuestos de aminopiridina y carboxipiridina que son inhibidores de PDE10, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos para preparar tales compuestos. También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento de trastornos o enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de PDE10, tales como obesidad, diabetes no insulino dependiente, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y similares.

Antecedentes

10 Los neurotransmisores y las hormonas, así como otros tipos de señales extracelulares tales como luz y olores, crean señales intracelulares alterando las cantidades de nucleótidos monofosfato cíclicos (AMPc y GMPc) dentro de las células. Estos mensajeros intracelulares alteran las funciones de muchas proteínas intracelulares. El AMP cíclico regula la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA). PKA fosforila y regula la función de muchos tipos de proteínas, incluyendo canales iónicos, enzimas y factores de transcripción. Los mediadores posteriores de la señalización de GMPc también incluyen cinasas y canales iónicos. Además de acciones mediadas por cinasas, AMPc y GMPc se unen directamente a algunas proteínas celulares y regulan directamente sus actividades.

15 Los nucleótidos cíclicos se producen a partir de las acciones de adenilil ciclasa y guanilil ciclasa, que convierten ATP en AMPc y GTP en GMPc. Las señales extracelulares, a menudo a través de las acciones de receptores acoplados a proteínas G, regulan las actividades de las ciclasas. Alternativamente, la cantidad de AMPc y GMPc puede alterarse regulando las actividades de las enzimas que degradan nucleótidos cíclicos. La homeostasis celular se mantiene por la rápida degradación de nucleótidos cíclicos tras aumentos inducidos por estímulos. Las enzimas que degradan los nucleótidos cíclicos se denominan fosfodiesterasas específicas de 3',5'-nucleótidos cíclicos (PDE).

20 Se han identificado once familias génicas de PDE (PDE1-PDE11) basándose en sus distintas secuencias de aminoácidos, características catalíticas y reguladoras y sensibilidad a inhibidores de molécula pequeña. Estas familias están codificadas por 21 genes; y se transcriben múltiples variantes de corte y empalme adicionales a partir de muchos de estos genes. Los patrones de expresión de cada una de las familias génicas son distintos. Las PDE difieren con respecto a su afinidad por AMPc y GMPc. Las actividades de diferentes PDE se regulan mediante diferentes señales. Por ejemplo, PDE1 se estimula mediante Ca^{2+} /calmodulina. La actividad de PDE2 se estimula mediante GMPc. PDE3 se inhibe mediante GMPc. PDE4 es específica de AMPc y se inhibe específicamente mediante rolipram. PDE5 es específica de GMPc. PDE6 se expresa en la retina.

25 Se identificaron las secuencias de PDE10 usando bioinformática e información de secuencia de otras familias génicas de PDE (Fujishige *et al.*, J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney *et al.*, Gene 234: 109-117, 1999; Soderling *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). La familia génica de PDE10 se distingue basándose en su secuencia de aminoácidos, propiedades funcionales y distribución tisular. El gen de PDE10 humano es grande, de más de 200 kb, con hasta 24 exones que codifican para cada una de las variantes de corte y empalme. La secuencia de aminoácidos se caracteriza por dos dominios GAF (que se unen a GMPc), una región catalítica y extremos N y C terminales cortados y empalmados de manera alternativa. Son posibles numerosas variantes de corte y empalme porque al menos tres exones alternativos codifican para extremos N terminales y dos exones codifican para extremos C terminales. PDE10A1 es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza tanto AMPc como GMPc. Los valores de K_m para AMPc y GMPc son de 0,05 y 3,0 micromolar, respectivamente. Además de variantes humanas, se han aislado varias variantes con alta homología a partir tanto de tejidos de rata y ratón como de bancos de secuencias.

35 Se detectaron inicialmente transcritos de ARN de PDE10 en cerebro y testículos humanos. Los análisis inmunohistoquímicos posteriores revelaron que los niveles más altos de PDE10 se expresan en los ganglios basales. Específicamente, neuronas estriatales en el tubérculo olfatorio, núcleo caudado y núcleo accumbens están enriquecidas en PDE10. Las inmunotransferencias de tipo Western no revelaron la expresión de PDE10 en otros tejidos cerebrales, aunque fue posible la inmunoprecipitación del complejo de PDE10 en tejidos corticales y del hipocampo. Esto sugiere que el nivel de expresión de PDE10 en estos otros tejidos es 100 veces menor que en neuronas estriatales. La expresión en el hipocampo se limita a los cuerpos celulares, mientras que PDE10 se expresa en terminales, dendritas y axones de neuronas estriatales.

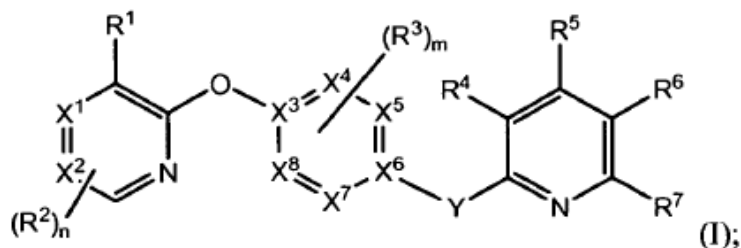
40 La distribución tisular de PDE10 indica que pueden usarse inhibidores de PDE10 para elevar los niveles de AMPc y/o GMPc dentro de células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, en neuronas que comprenden los ganglios basales y por tanto serían útiles en el tratamiento de una variedad de estados neuropsiquiátricos que implican los ganglios basales tales como obesidad, diabetes no insulino dependiente, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y similares.

55 Se dan a conocer inhibidores de PDE10 en los documentos WO2007/129183 y WO2007/077490.

Sumario de la invención

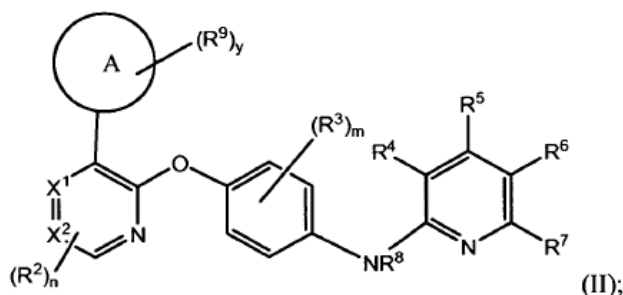
La presente invención comprende una nueva clase de compuestos de aminopiridina y carboxipiridina útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por PDE10 y otras afecciones, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo. Por consiguiente, la invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE10 y otras afecciones, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo, usando los compuestos y las composiciones de la invención, y productos intermedios y procedimientos útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:



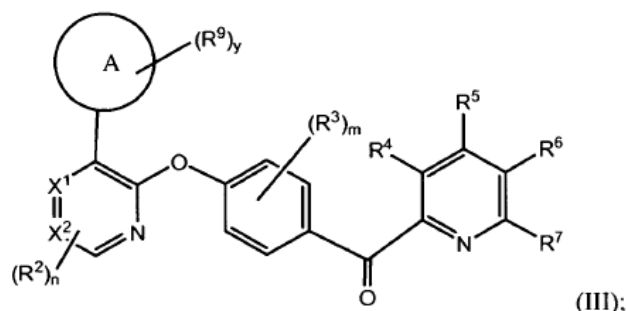
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ e Y se definen a continuación.

Otros compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que anillo A, m, n, y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X¹, X² y el anillo A se definen a continuación.

Otros compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general:

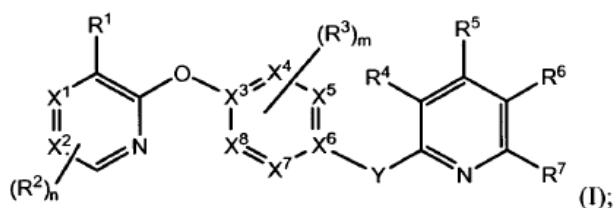


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, X¹, X² y el anillo A se definen a continuación.

Lo anterior resume simplemente determinados aspectos de la invención y no pretende limitar, ni debe interpretarse, como que limita, la invención de ningún modo. Todas las patentes, solicitudes de patente y otras publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (I):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X^1 es N o C;

X^2 es N o C; en los que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;

- 5 cada uno de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 es independientemente N o C; cada uno de X^3 y X^6 es C; en los que no más de tres de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 son N;

m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

Y es NR^8 o $C(=O)$; o

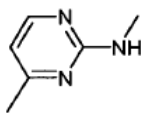
- 10 alternativamente cuando Y es NR^8 , Y y R^3 pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R^3 ;

R^1 se selecciona de:

- 15 F, Cl, Br, I, alk C_{1-8} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^c$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^c$, $-C(=O)NR^aR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)-O-R^a$, $-C(=O)-O-R^c$, $-C(=O)-O-R^d$, $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ o $-C(=O)NR^aR^c$; o

anillo A, seleccionándose dicho anillo del grupo que consiste en R^b , R^c y R^d ; con la condición de que cuando el anillo A es R^c , dicho R^c no es ciclopentadienilo; o

anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado unido mediante alk C_{0-4} ; o bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S;



- 20 y cuando Y es $-NR^8$, el anillo A no es ;

R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R^3 es, independientemente en cada caso, F, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R^4 se selecciona de H, F, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

- 25 R^6 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^7 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^8 se selecciona de H, alk C_{1-8} y haloalk C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ;

- 30 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo y alk C_{1-6} están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , O-alk C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alk C_{1-4} , $-N$ (alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} - NH_2 , COOH, CN, $-C(=O)-O$ -alk C_{1-6} , $-C(=O)-N$ (alk C_{1-4})alk C_{1-4} y $-S$ -alk C_{1-4} ;

R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, O-haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, O-alk C_{2-6} - NR^aR^a , O-alk C_{2-6} -(OR^a) $_{1-3}$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)(OH)R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$,

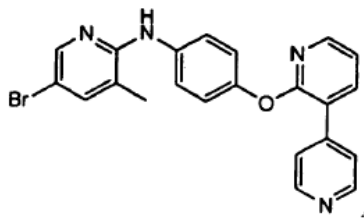
- 35

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{a}})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{-alk C}_{2-6}\text{-NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{-alk C}_{2-6}\text{-OR}^{\text{a}}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-(OR}^{\text{a}})_{1-3}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{alk C}_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ y oxo;

- 5 R^{d} es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , R^{e} , -OR^e, -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , C(=O)OR^a, -alk $\text{C}_{1-6}\text{-(OR}^{\text{a}})_{1-3}$, -NH-C(=O)O-alk C_{1-4} , C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a; y

R^{e} es:

- 10 (a) anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk $\text{C}_{1-4}\text{-NH}_2$, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C_{1-6} , -C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y -S-alk C_{1-4} ; o
- 15 (b) heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk $\text{C}_{1-4}\text{-NH}_2$, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C_{1-6} , -C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y -S-alk C_{1-4} ; en el que dicho compuesto no es

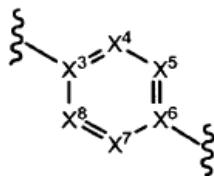


- 20 En otra realización, Y es NR^{b} .

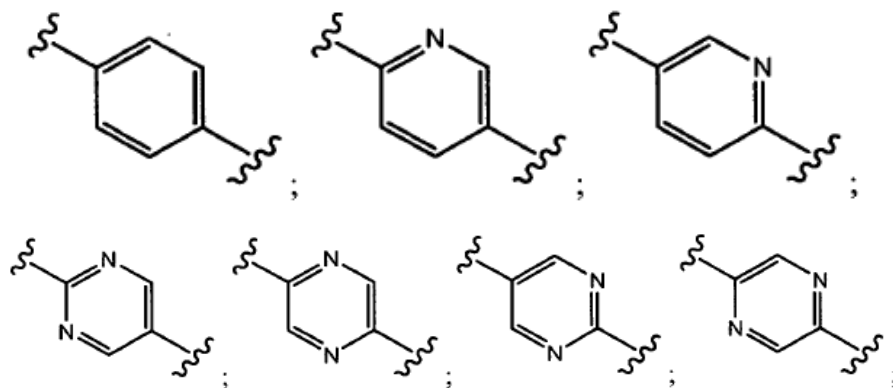
En otra realización, Y es NH.

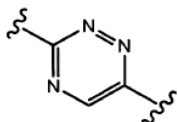
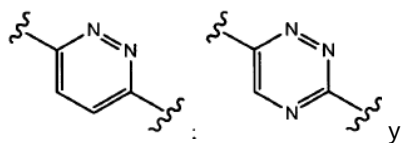
En otra realización, Y es -C(=O).

En otra realización, el grupo:

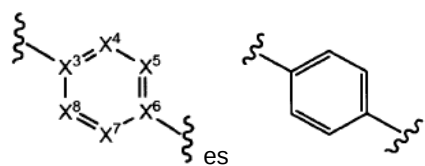


- 25 se selecciona del grupo que consiste en

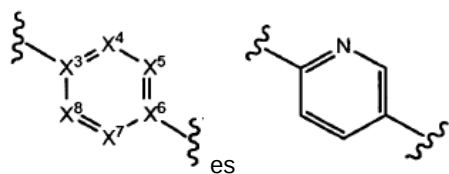




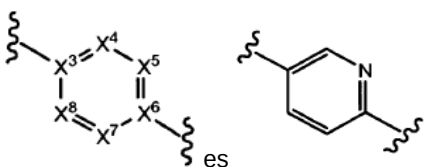
En otra realización, el grupo



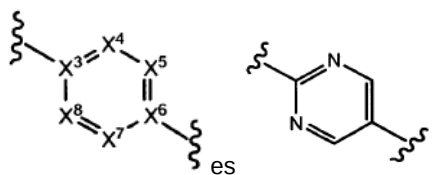
5 En otra realización, el grupo



En otra realización, el grupo

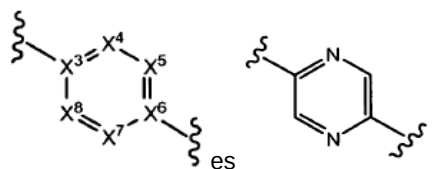


En otra realización, el grupo

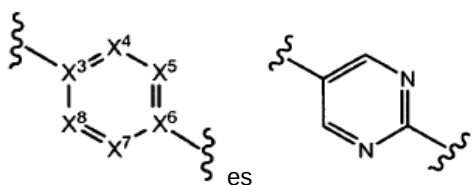


10

En otra realización, el grupo

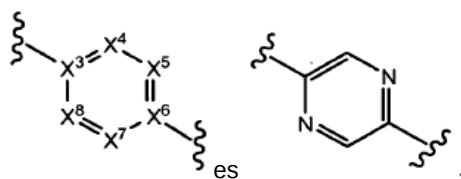


En otra realización, el grupo

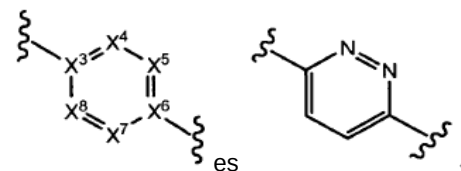


15

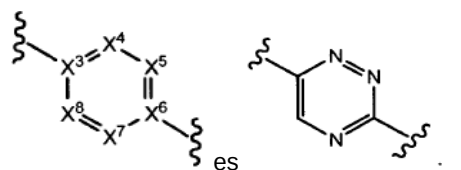
En otra realización, el grupo



En otra realización, el grupo

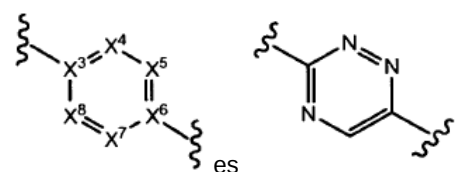


En otra realización, el grupo

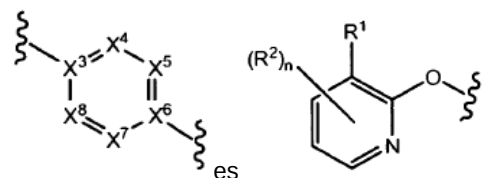


5

En otra realización, el grupo

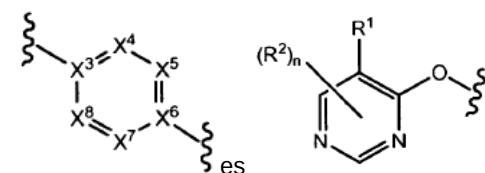


En otra realización, el grupo

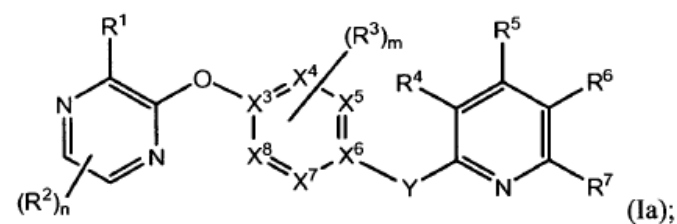


10

En otra realización, el grupo



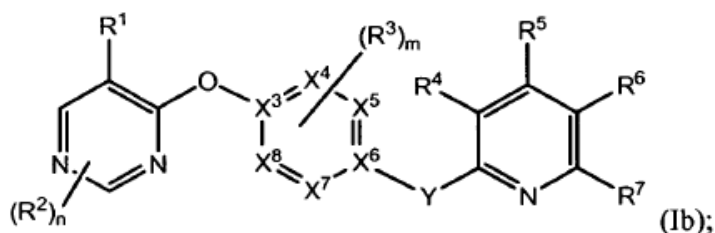
Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Ia):



15

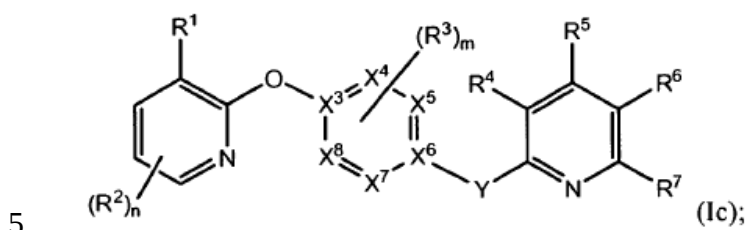
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Ib):



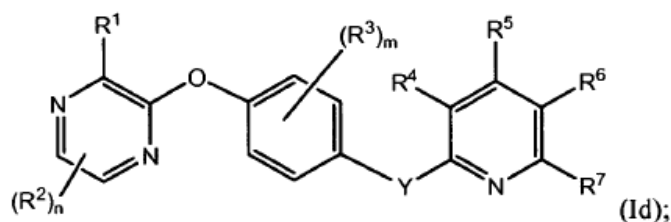
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Ic):



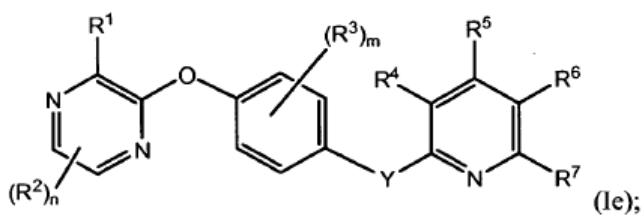
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Id):



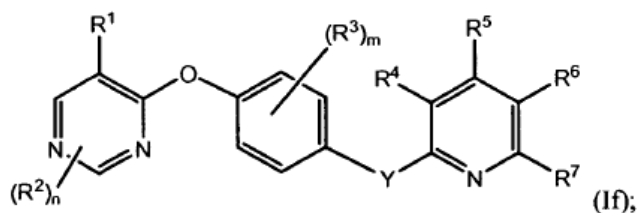
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Ie):



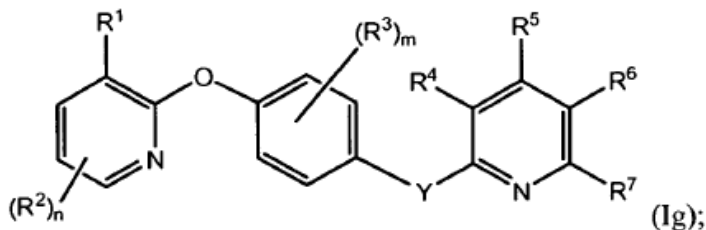
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (If):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (Ig):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e Y son tal como se definen en compuestos de fórmula (I) y cualquier otra realización a continuación.

- 5 En otra realización, Y es NH; y dichos Y y R^3 forman un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R^3 .

En otra realización, cada uno de X^1 y X^2 es C y cada uno de X^4 , X^5 , X^7 , X^8 es C.

En otra realización, X^1 es C y X^2 es N, y cada uno de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 es C.

En otra realización, X^1 es N y X^2 es C, y cada uno de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 es C.

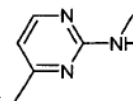
- 10 En otra realización, R^1 se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alk C_{1-8} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^c$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^c$, $-C(=O)NR^aR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)-O-R^a$, $-C(=O)-O-R^c$, $-C(=O)-O-R^d$, $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ y $-C(=O)NR^aR^c$.

- 15 En otra realización, R^1 se selecciona de $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^c$, $-C(=O)NR^aR^d$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)R^d$, $-NR^aR^a$ y $-NR^aR^c$.

En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^b seleccionado del grupo que consiste en fenilo, bencilo y alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo o alk C_{1-6} está independientemente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , $-O-alk C_{1-4}$, $-NH_2$, $-NH-alk C_{1-4}$, $-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4}$, $alk C_{1-4}-NH_2$, $COOH$, CN , $-C(=O)-O-alk C_{1-6}$, $-C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4}$ y $-S-alk C_{1-4}$.

- 20 En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c , que es anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O-haloalk C_{1-4}$, CN , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-O-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)(OH)R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-OR^a$, $-alk C_{1-6}-NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-alk C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-C(=O)OR^a$ y oxo.

- 30 En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c , que es anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros parcialmente saturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O-haloalk C_{1-4}$, CN , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-O-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)(OH)R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-OR^a$, $-alk C_{1-6}-NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-alk C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-C(=O)OR^a$ y oxo; con la condición de que cuando Y es $-NR^b$, R^1 no es



$C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-C(=O)OR^a$ y oxo; con la condición de que cuando Y es $-NR^b$, R^1 no es

- En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c que es anillo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O-haloalk C_{1-4}$, CN , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O-alk C_{2-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-O-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)(OH)R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-NR^aR^a$, $-NR^a-alk C_{2-6}-OR^a$, $-alk C_{1-6}-NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk C_{1-4}-(OH)_{1-3}$, $-alk C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}-C(=O)OR^a$ y oxo; con la condición de que cuando Y es $-NR^b$, R^1 no es

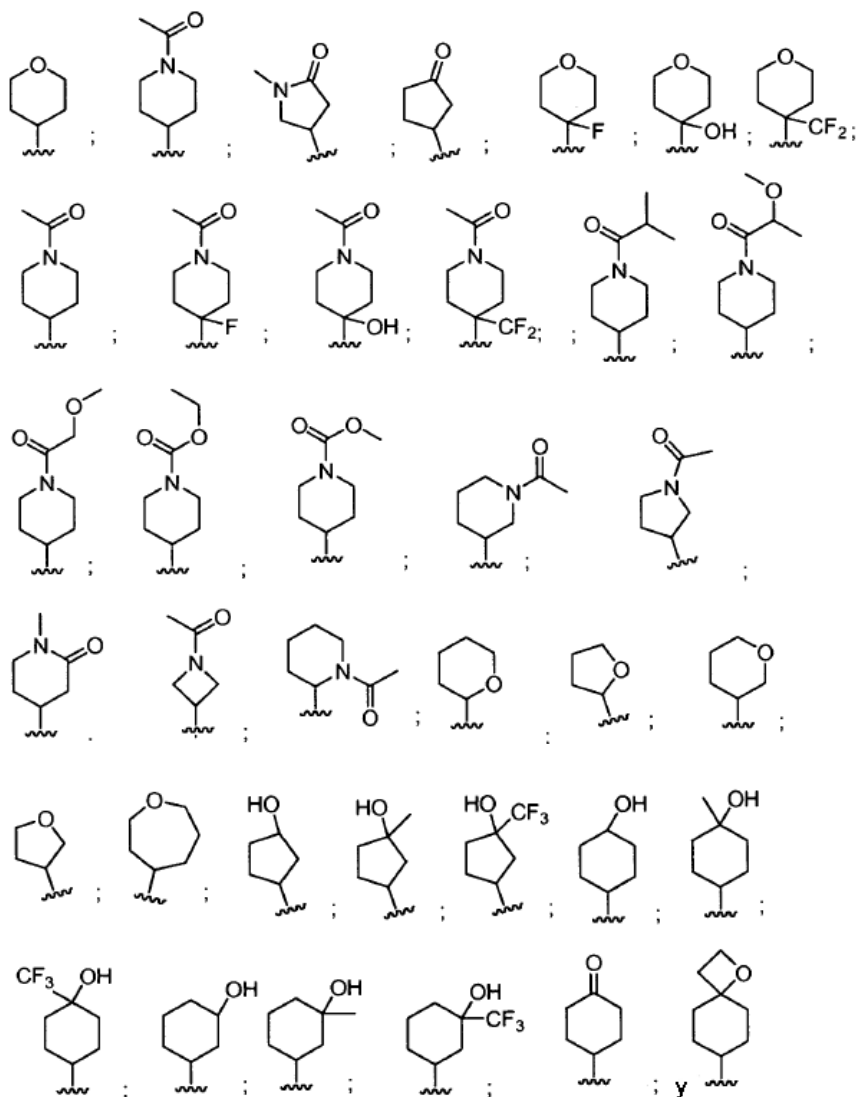
$$\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a, \text{-alk C}_{1-6}\text{-C(=O)OR}^a \text{ y oxo.}$$

5

En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en: Cl, Br, I, COOH,



En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es pirimidilo no sustituido, metoxi-pirimidinilo o aminopirimidinilo.

- 5 En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dihidropirano, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, fenilo, bencilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, benzamidazolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, azetidinilo, oxepanilo, oxazepanilo, naftilo, benzotiofenilo, tiofenilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano y oxaespiro[3.5]nonilo, azepanilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , $-CH_3$, haloalk C_{1-4} , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, CN, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-alk\ C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk\ C_{1-4}-(OH)_{1-3}$ y oxo.

- 15 En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dihidropirano, 3-piridilo, 2-piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, fenilo, bencilo, 5-quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, pirrolidinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, azetidinilo oxepanilo oxazepanilo, naftilo, benzotiofenilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano oxaespiro[3.5]nonilo y azepanilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , $-CH_3$, haloalk C_{1-4} , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, CN, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-alk\ C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk\ C_{1-4}-(OH)_{1-3}$ y oxo.

- 20 En otra realización, R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^d seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y diazepanilo, unido mediante nitrógeno, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , $-CH_3$, haloalk C_{1-4} , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, CN, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-alk\ C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$, tal como $-alk\ C_{1-4}-(OH)_{1-3}$ y oxo.

En otra realización, R^4 es H, F, Br, metilo o etilo.

En otra realización, R^5 es H.

En otra realización, R^6 es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, haloalk C_{1-2} , CN o -O-haloalk C_{1-4} .

En otra realización, R^7 es H o -O-haloalk C_{1-4} .

5 En otra realización, R^8 es H.

En otra realización, R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo o alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo y alk C_{1-6} están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} -NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C_{1-6} , -C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y -S-alk C_{1-4} .

10 En otra realización, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , -OR^a, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -alk C_{1-6} -(OR^a)₁₋₃, tal como -alk C_{1-4} -(OH)₁₋₃ y oxo.

15 En otra realización, R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o parcialmente saturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , R^e , -OR^e, C(=O)OR^a, -alk C_{1-6} -(OR^a)₁₋₃, tal como -alk C_{1-4} -(OH)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C_{1-4} , C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a.

20 En otra realización, R^e se selecciona del grupo que consiste en oxadiazolilo, piridilo unido mediante alk C_{0-4} , fenilo unido mediante alk C_{0-4} y piperidinilo unido mediante alk C_{0-4} , que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} -NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C_{1-6} , -C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y -S-alk C_{1-4} .

En otra realización, m es 0 y n es 0.

25 En otra realización, m es 0 y n es 1.

En otra realización, R^2 es O-alk C_{1-4} .

En otra realización, R^4 se selecciona de H, F, Br, -O-alk C_{1-4} , metilo, etilo y CF₃.

En otra realización, R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo y CF₃.

En otra realización, R^6 se selecciona de H, F, Cl, Br, metilo, etilo y CF₃.

30 En otra realización, R^7 se selecciona de H, F, metilo, etilo y CF₃.

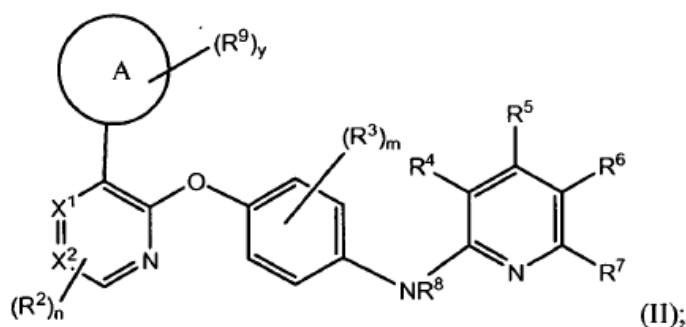
En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (I).

35 En otro aspecto la invención da a conocer un método en el que dicho estado que puede tratarse con inhibidores de PDE10 se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, toxicomanía, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

40 En otro aspecto la invención da a conocer un método en el que dicho estado que puede tratarse con inhibidores de PDE10 se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (II):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X^1 es N o C;

X^2 es N o C; en los que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;

5 m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 el anillo A es un anillo carbocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante carbono o parcialmente insaturado unido mediante carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o un heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante nitrógeno, parcialmente saturado unido mediante nitrógeno o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R^3 es, independientemente en cada caso, F, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

15 R^4 se selecciona de H, F, Br, CN, -O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^6 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^7 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^8 se selecciona de H, alk C_{1-8} y haloalk C_{1-4} ;

20 R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , -OR^a, -O-haloalk C_{1-4} , CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C_{2-6} -NR^aR^a, -O-alk C_{2-6} -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^c, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C_{2-6} -NR^aR^a, -NR^a-alk C_{2-6} -OR^a, -alk C_{1-6} -NR^aR^a, -alk C_{1-6} -OR^a, -alk C_{1-6} -N(R^a)C(=O)R^b, -alk C_{1-6} -OC(=O)R^b, -alk C_{1-6} -C(=O)NR^aR^a, -alk C_{1-6} -C(=O)OR^a, R^e y oxo;

25 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b;

30 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo y alk C_{1-6} están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , -O-alk C_{1-4} , -NH₂, -NH-alk C_{1-4} , -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} -NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C_{1-6} , -C(=O)-N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y -S-alk C_{1-4} ;

35 R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , -OR^a, -O-haloalk C_{1-4} , CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C_{2-6} -NR^aR^a, -O-alk C_{2-6} -OR^a, -O-alk C_{1-4} -(OH)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C_{2-6} -NR^aR^a, -NR^a-alk C_{2-6} -OR^a, -alk C_{1-6} -NR^aR^a, -alk C_{1-6} -(OR^a)₁₋₃, tal como -alk C_{1-4} -(OH)₁₋₃, -alk C_{1-6} -N(R^a)C(=O)R^b, -alk C_{1-6} -OC(=O)R^b, -alk C_{1-6} -C(=O)NR^aR^a, -alk C_{1-6} -C(=O)OR^a y oxo;

40 R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante

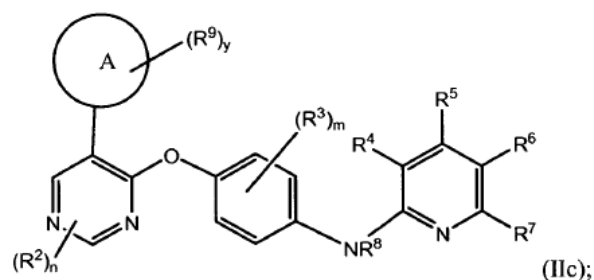
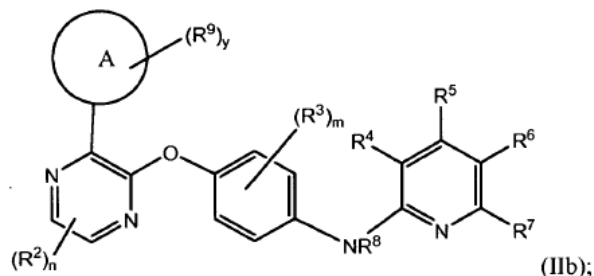
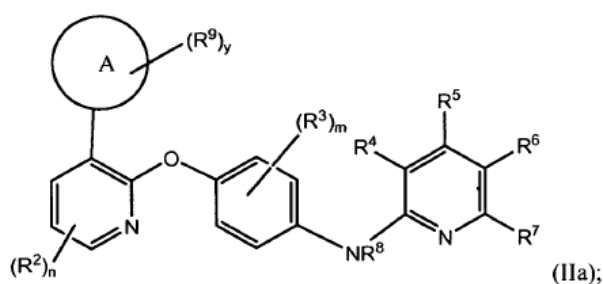
nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, tal como -alk C₁₋₄-(OH)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^e; y

5 R^e es:

(a) anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄; o

10 (b) heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (II) seleccionada del grupo que consiste en (IIa), (IIb) y (IIc):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son tal como se definen en compuestos de fórmula (II) y cualquier otra realización a continuación.

En una realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp³.

En una realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp².

25 En una realización de compuestos de fórmula (IIb), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp.

En una realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación sp³.

En una realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación sp^2 .

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un carbociclo insaturado de anillo de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

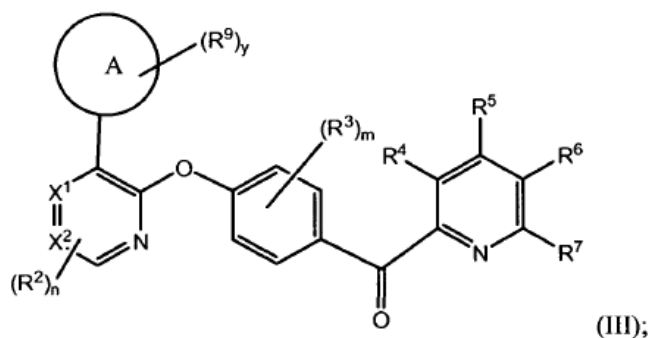
En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II).

En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, toxicomanía, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (II); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (III):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X¹ es N o C;

X² es N o C; en el que 1 ó 2 de X¹ y X² es C;

m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

5 y es 0, 1, 2, 3 ó 4;

el anillo A es un anillo carbocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante carbono o parcialmente insaturado unido mediante carbono que contiene 0, 1 ó 2 átomos de N y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O; o un heterociclo de anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante nitrógeno, parcialmente saturado unido mediante nitrógeno o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de N adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de S u O;

10

R² es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₄ o haloalk C₁₋₄;

R³ es, independientemente en cada caso, F, Br, CN, OH, O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₄ o haloalk C₁₋₄;

R⁴ se selecciona de H, F, Br, CN, -O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁵ se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

15 R⁶ se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁷ se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, -O-alk C₁₋₄, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

20

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^c, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a, R^e y oxo;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b;

25

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C₁₋₆, en el que dicho fenilo, bencilo y alk C₁₋₆ están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄;

30

R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, tal como -O-alk C₁₋₄-(OH)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ (tal como -alk C₁₋₄-(OH)₁₋₃), -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo;

35

R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ (tal como -alk C₁₋₄-(OH)₁₋₃), -NH-C(=O)-O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a; y

40

R^e es:

45

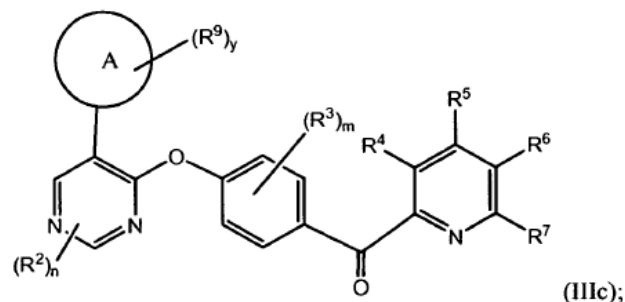
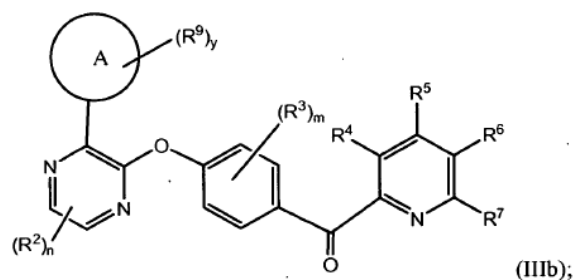
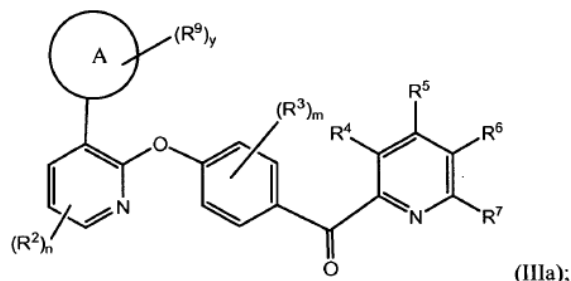
(a) anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄; o

50

(b) heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄

C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (III) seleccionada del grupo que consiste en (IIIa), (IIIb) y (IIIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que m, n y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son tal como se definen en compuestos de fórmula (III) y cualquier otra realización a continuación.

En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp³.

En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp².

En una realización de compuestos de fórmula (IIIb), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de carbono que tiene una hibridación sp.

En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación sp³.

En una realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A está unido al anillo de 3-piridinilo mediante un átomo de nitrógeno que tiene una hibridación sp².

En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un heterociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a u oxo.

En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un carbociclo insaturado de anillo de

4 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

5 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

10 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

15 En otra realización de compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), el anillo A es un carbociclo saturado de anillo de 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-OC(=O)R^b$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)NR^aR^a$, $-alk\ C_{1-6}-C(=O)OR^a$ u oxo.

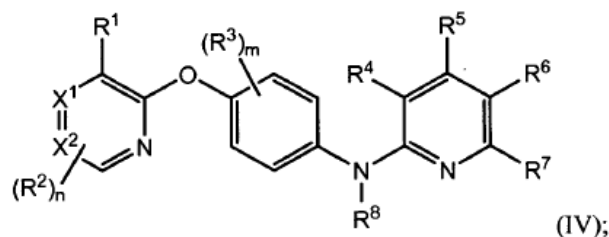
En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III).

20 En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, toxicomanía, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

25 En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto de fórmula (III); en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general de fórmula (IV):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X^1 es N o C;

X^2 es N o C; en el que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;

35 m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

R^1 se selecciona de H, F, Cl, Br, $alk\ C_{1-8}$, haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$ y $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^d$, R^c , $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ y $-C(=O)NR^cR^c$; con la condición de que R^1 no es 2-metilaminopirimidin-4-ilo;

40 R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O- $alk\ C_{1-4}$, $alk\ C_{1-4}$ o haloalk C_{1-4} ;

R^3 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O- $alk\ C_{1-4}$, $alk\ C_{1-4}$ o haloalk C_{1-4} ;

R^4 se selecciona de H, F, Cl, Br, $alk\ C_{1-2}$ y haloalk C_{1-2} ;

R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, $alk\ C_{1-2}$ y haloalk C_{1-2} ;

R⁶ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁷ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁸ es H, alk C₁₋₈, haloalk C₁₋₄ o -C(=O)R^b;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b;

- 5 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alk C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄ y -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄;

- 10 R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₃ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo; y

R^d es un heterociclo de anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄ y -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄.

- 20 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es alk C₃₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 25 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y piridina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 35 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es pirimidina sustituida con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 40 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

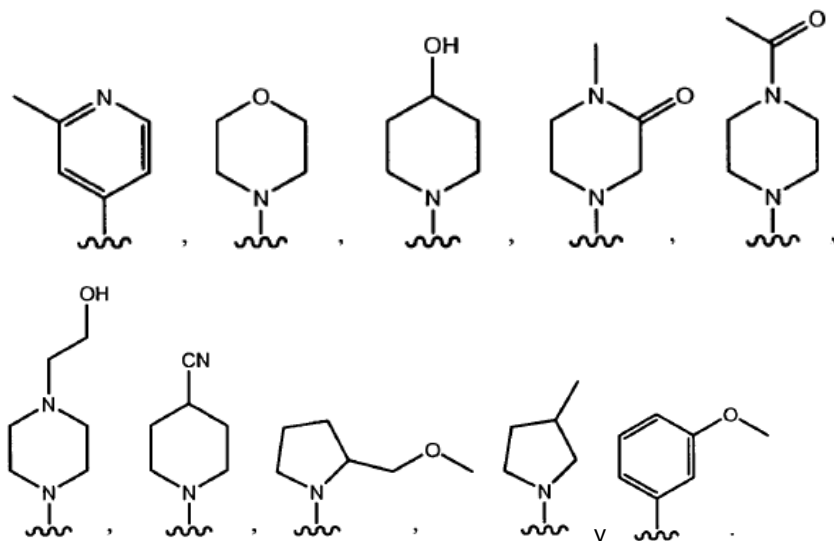
- 45 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 50 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piridina y pirimidina, cada una de las cuales está sustituida con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 55 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros saturado sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-

haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

- 5 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de



En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁴ se selecciona de F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂.

- 10 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁴ es H.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁵ se selecciona de F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁵ es H.

- 15 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁶ se selecciona de F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁶ es H.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁷ se selecciona de F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁷ es H.

- 20 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁸ es alk C₁₋₈, haloalk C₁₋₄ o -C(=O)R^b.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R⁸ es H.

- 25 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo.

- 30 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₁ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo.

- 35

5 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - NR^aR^a , $-alk C_{1-6}$ - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ y oxo.

10 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_1 que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - NR^aR^a , $-alk C_{1-6}$ - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ y oxo.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^1 es N y X^2 es C.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^2 es N y X^1 es C.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^1 es C y X^2 es C.

20 En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo usando una cantidad eficaz de cualquiera de las realizaciones anteriores.

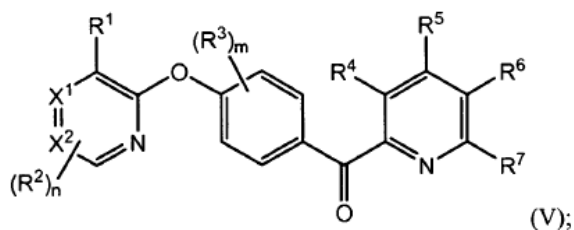
En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante inhibición de PDE10 en un paciente, método que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IV) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores como medicamento.

30 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura general (V):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

35 X^1 es N o C;

X^2 es N o C; en el que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;

m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

40 R^1 se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C_{1-8} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$ y $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^d$, R^c , $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ y $-C(=O)NR^aR^c$;

R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R^3 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R⁴ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁵ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁶ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

R⁷ se selecciona de H, F, Cl, Br, alk C₁₋₂ y haloalk C₁₋₂;

5 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b;

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alk C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄ y -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄;

10 R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₃ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo; y

15 R^d es un heterociclo de anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄ y -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄.

20 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es alk C₃₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

25 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, piridina y pirimidina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

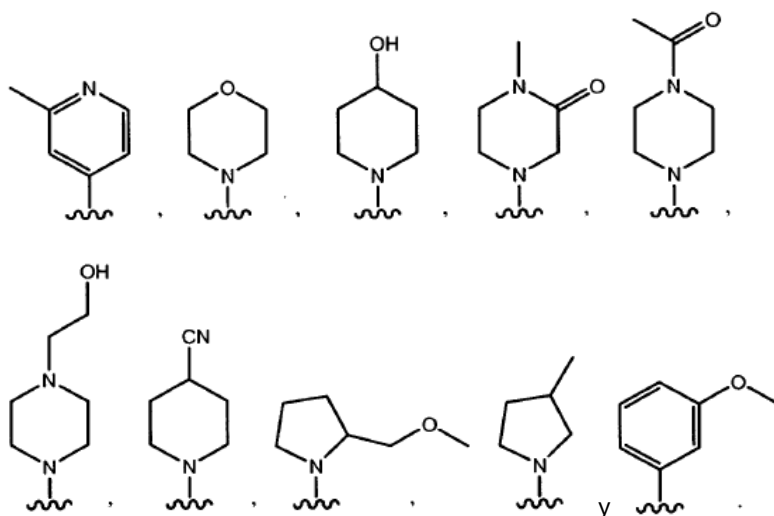
30 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es fenilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

35 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina, todas las cuales están sustituidas con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

40 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ se selecciona de piridina y pirimidina, cada una de las cuales está sustituida con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

45 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R¹ es un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros saturado sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-OR^a y oxo.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^1 se selecciona de



5 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^4 se selecciona de F, Cl, Br, alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} .

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^4 es H.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^5 se selecciona de F, Cl, Br, alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} .

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^5 es H.

10 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^6 se selecciona de F, Cl, Br, alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} .

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^6 es H.

En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^7 se selecciona de F, Cl, Br, alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} .

15 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^7 es H.

20 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - NR^aR^a , $-alk$ C_{1-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $OC(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)OR^a$ y oxo.

25 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_1 que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - NR^aR^a , $-alk$ C_{1-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $OC(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)OR^a$ y oxo.

35 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - NR^aR^a , $-alk$ C_{1-6} - OR^a , $-alk$ C_{1-6} - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $OC(=O)R^b$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk$ C_{1-6} - $C(=O)OR^a$ y oxo.

- R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_1 que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0 ó 1 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, alk C_{1-6} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-O$ -haloalk C_{1-4} , CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alk C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alk C_{2-6} - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - NR^aR^a , $-alk C_{1-6}$ - OR^a , $-alk C_{1-6}$ - $N(R^a)C(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $OC(=O)R^b$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)NR^aR^a$, $-alk C_{1-6}$ - $C(=O)OR^a$ y oxo.
- En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^1 es N y X^2 es C.
- En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^2 es N y X^1 es C.
- 10 En otra realización, junto con cualquier realización anterior o siguiente, X^1 es C y X^2 es C.
- En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (V).
- En otro aspecto la invención da a conocer un método de tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante inhibición de PDE10 en un paciente, método que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (V).
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (V) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores como medicamento.
- 20 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo.
- Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
4-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
5-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
5-fluoro-3-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
3-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 30 6-terc-butoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
6-metoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
6-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
4-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 35 5-(morfolinometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)pirimidin-2-amina;
N-(4-(3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;
N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-cloropiridin-2-amina;
- 40 2-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
2-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
3-fluoro-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

- 4-metil-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 4-fluoro-N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 2-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
 N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
 10 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carbonitrilo;
 20 (R)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 (R)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;
 25 N-(4-(3-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-ol;
 30 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de metilo;
 2-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
 N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ona;
 35 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanol;

- (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)metanol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 5 N-metil-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida;
 N-(4-(3-(piridin-4-ilamino)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilamino)benzoato de metilo;
 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 10 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)propan-2-ol;
 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol;
 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 15 N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 ácido 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidín-3-carboxílico;
 (R)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 20 (S)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-il)metanol;
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 25 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
 N-ciclopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(ciclopropilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-etil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
- 30 N-isopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-bencil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-4-ilmetil)pirazin-2-amina;
- 35 N-fenil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)pirazin-2-amina;

- 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-amina;
 N-isobutil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-amina;
 5 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 4-((3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(2-metoxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(piperidin-4-ilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)etanol;
 N-(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 N-(4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)etanona;
 (rac)-N-(4-(3-(3-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 1-(4-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;
 (S)-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 25 (4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 1-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 (4-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 N-(4-(3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 (3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenil)metanol;
 35 ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzoico;
 N-(4-(3-(3-aminometil)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;

- 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(3-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2'-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo;
 N-(4-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 N-(4-(3-m-tolilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-fluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,5-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(3-ciclohexenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclohexilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclopentenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclopentilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 5-cloro-3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;
 N-(4-(3-(3-metoxiprop-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 30 (S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 35 N-(4-(3-(4-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-fenilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- (3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenil)metanol;
 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-clorofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 10 N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenol;
 N-(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(naftalen-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 N-(4-(3-(benzo[b]tiofen-7-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(ciclohexenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(ciclopentenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(bencil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)acetato de terc-butilo;
 piridin-2-il(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 piridin-2-il(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
 30 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-cloro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 6-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)nicotinonitrilo;
 3-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol;

- (1S,4R)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,4S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,4S)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,4R)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 5 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanona;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (rac)-cis-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (rac)-E-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (rac)-Z-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 10 (±)-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enona;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 15 1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 N-(4-(3-(oxepan-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-etil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metoxi-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 (rac)-cis-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (rac)-trans-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 ((1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 35 piridin-2-il(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)metanona;
 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;

- 1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(3-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(4-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(6-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 5 1-(4-(2-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(5-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(2-(4-(5-metoxipiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(3-(2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 10 1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-(4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 15 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
 2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 (R)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 (S)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 20 2-metil-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 25 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 2-metil-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 2-metoxi-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 2-metil-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo;
 ciclopropil(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metanona;
 N,N-dimetil-4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
 (rac)-N-(4-((3-((3-1-acetil-3-piperidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-piridinamina;
 35 1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;

- 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona;
 N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico;
 ácido 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxílico;
- 5 2-(4-(Piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinato de metilo;
 N-isobutil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 10 N-alil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N,N-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 15 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-fenetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metilfenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)nicotinamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 20 (R)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- 25 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida;
 (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 30 N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-hidroxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 (rac)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 35 N-(1-bencilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-bencilciclopropil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;

- (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (R)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 5 (rac)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 10 N-(but-3-enil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-metoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (rac)-(3-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(metiltio)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 15 azetidin-1-il(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 (rac)-N-(1-metoxibutan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona;
 (4-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 (rac)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)nicotinamida;
 20 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)nicotinamida;
 N,N-dietil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(3-(metiltio)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(tiazolidin-3-il)metanona;
 N-(3-cloropropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 25 N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(3-metoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (1,4-oxazepan-4-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 N-metil-N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (R)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 30 N-(3-etoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 N-(2-isopropoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-alil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-isobutil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 35 N-(2-metilalil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (2-metiltiazolidin-3-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona;
 N-etil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;

- N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 5 N-(4-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida;
 N-(4-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 10 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-(dimetilamino)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 15 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)nicotinamida;
 N-ciclopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida;
 N-etil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 20 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida;
 N-(3-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-bencil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 25 N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-neopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-terc-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 clorhidrato de N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 30 N-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-morfolinoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(piperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 (R)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 35 N',N'-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinohidrazida;
 N-fenil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-etilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;

- N-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(pirimidin-2-il)nicotinamida;
 (rac)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 5 (rac)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-ciclohexeniletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 10 N-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-ciclohexiletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (rac)-N-(ciano(fenil)metil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-ciano-2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 15 (rac)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(3-(3-(trifluorometil)fenoksi)azetidina-1-il)metanona;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 20 N-ciclohexil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 (rac)-N-(3-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(4-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
 N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 25 (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,3S)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,3R)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
- 30 (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1R,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (1S,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
- 35 (1R,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (1S,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (S)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona; y

(R)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

5 N-Metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piridin-2-amina;

N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina;

N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;

N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

10 5-fluoro-N-(4-(2'-metil-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(2'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;

N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

15 N-(4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(tiofen-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

3-fluoro-N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(quinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo;

20 N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;

N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(2-cloropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

25 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo;

N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

N-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

30 N-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;

N-(4-(2'-fluoro-6-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;

N-(4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina; y

N-(4-(2'-fluoro-5-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina.

35 Los compuestos de esta invención pueden tener en general varios centros asimétricos y se representan normalmente en forma de mezclas racémicas. Esta invención pretende abarcar mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y diastereómeros y enantiómeros separados.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados de manera isotópica farmacéuticamente aceptables

de la presente invención en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico que predomina en la naturaleza.

5 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{38}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S .

10 Determinados compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección a punto.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

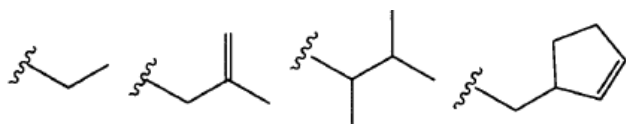
15 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

20 Pueden prepararse generalmente compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado de manera isotópica apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido de manera isotópica, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

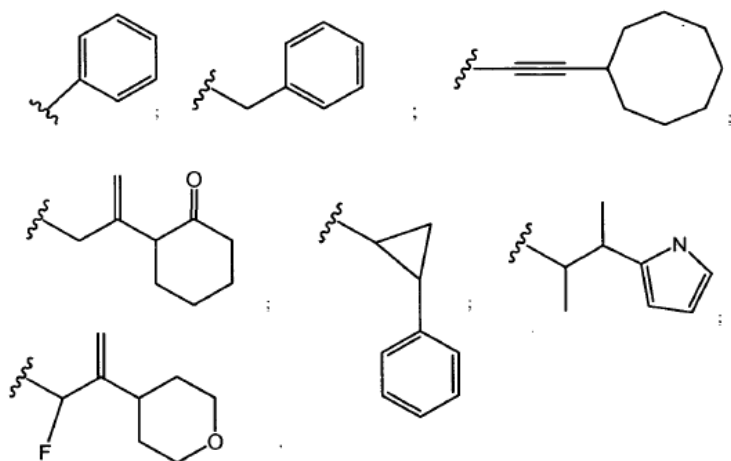
25 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos mostrados a modo de ejemplo en los ejemplos a continuación y sus sales, complejos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos farmacéuticamente aceptables y otros derivados de los mismos. A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

30 "Alk $\text{C}_{\alpha-\beta}$ " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces. Una designación de alk C_0 indica un enlace directo. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a los siguientes:



35 "Unido mediante alk $\text{C}_{\alpha-\beta}$ " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros, estando dicho grupo alquilo unido a través de uno de sus átomos de carbono a un sistema de anillos especificado. Los grupos alquilo descritos en esta sección también pueden contener uno o dos dobles o triples enlaces. Una designación de alk C_0 indica un enlace directo. Por ejemplo, la expresión "anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C_{0-4} que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , alk C_{1-6} y oxo" incluye, pero no se limita a, lo siguiente:

40



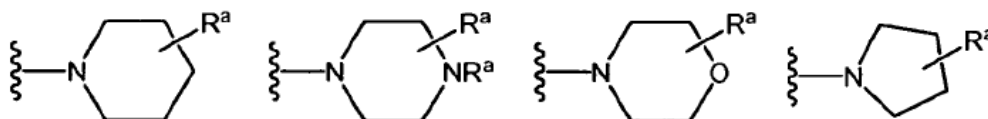
“Grupo benzo”, solo o en combinación, significa el radical divalente $C_6H_4=$, una representación del cual es $-CH=CH-CH=CH-$, que cuando se une de manera vecinal a otro anillo forma un anillo de tipo benceno, por ejemplo tetrahidronaftileno, indol y similares.

- 5 Los términos “oxo” y “tioxo” representan los grupos $=O$ (como en carbonilo) y $=S$ (como en tiocarbonilo), respectivamente.

“Halo” o “halógeno” significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I.

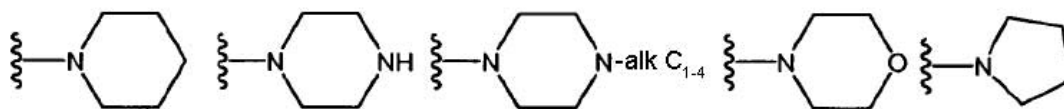
“Haloalk C_{v-w} ” significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número (al menos uno) de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alk se sustituye por F, Cl, Br o I.

- 10 El grupo $N(R^a)R^a$ y similares incluyen sustituyentes en los que los dos grupos R^a forman juntos un anillo, incluyendo opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:



El grupo $N(alk\ C_{\alpha-\beta})-alk\ C_{\alpha-\beta}$, en el que α y β son tal como se definieron anteriormente, incluyen sustituyentes en los que los dos grupos $alk\ C_{\alpha-\beta}$ forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:

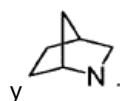
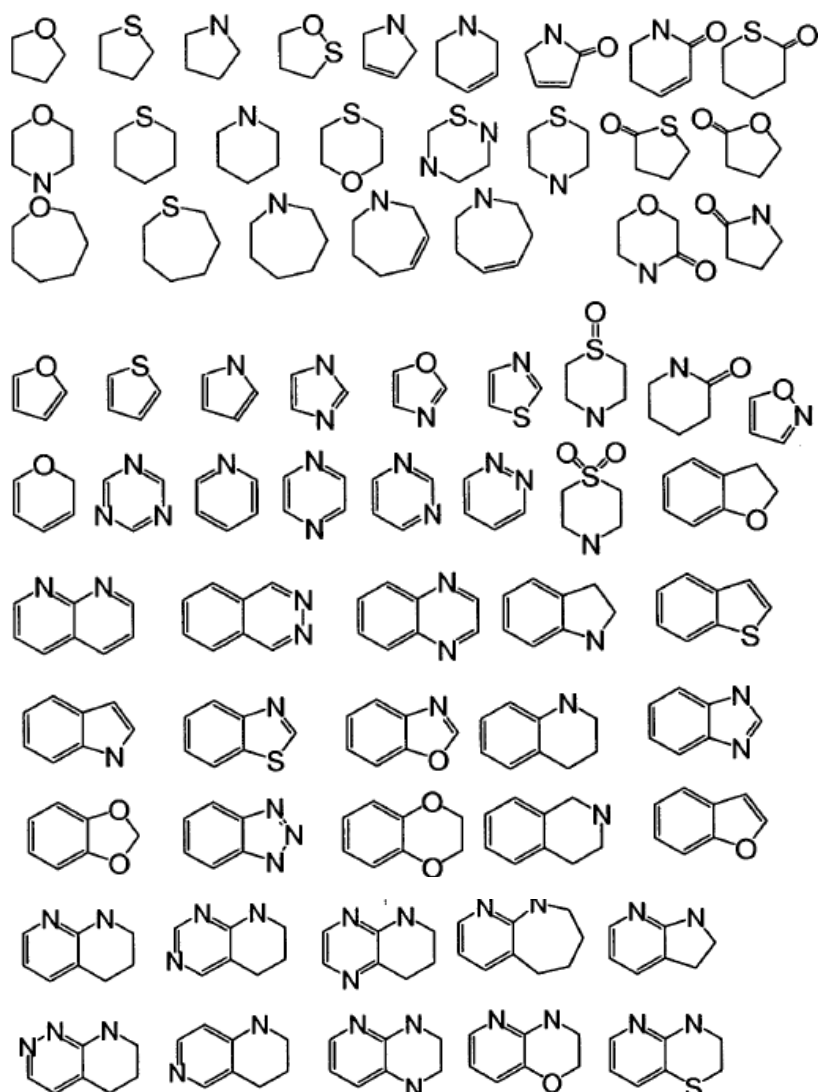
15



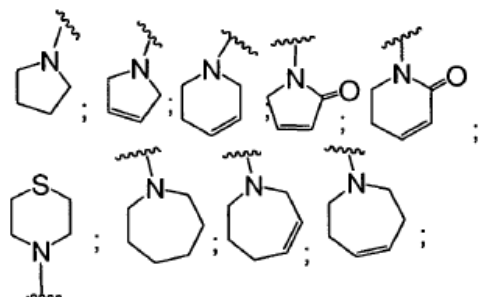
“Carbociclo” significa un anillo que comprende por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca lo contrario, la versión cíclica de “ $alk\ C_{\alpha-\beta}$ ”. Por tanto, se pretende que el término “carbociclo” esté incluido en los términos “ $alk\ C_{\alpha-\beta}$ ”. Los ejemplos de carbociclo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclobutileno, ciclohexileno y similares.

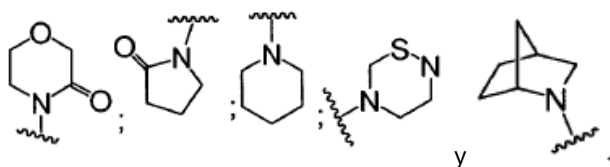
20

“Heterociclo” significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, que pueden estar unidos mediante carbono o unidos mediante nitrógeno:

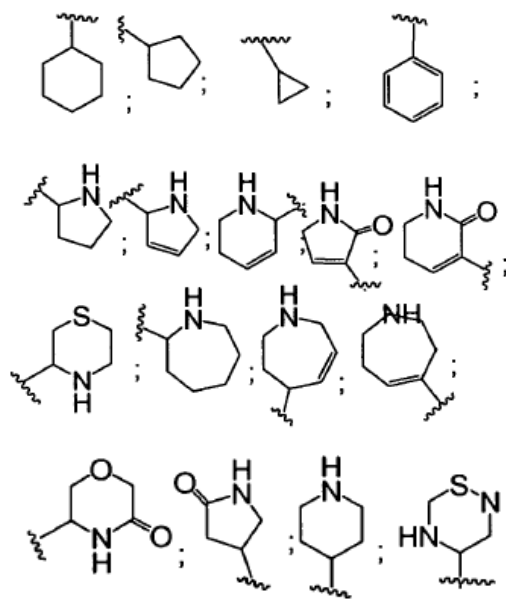


- 5 Heterociclos “unidos mediante nitrógeno” significa cualquiera de los heterociclos tal como se definieron anteriormente, estando dichos heterociclos unidos a otro resto mediante uno de sus átomos de nitrógeno de anillo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:





Sistema "unido mediante carbono" significa cualquiera de los carbociclos o heterociclos tal como se definieron anteriormente, estando dichos carbociclos o heterociclos unidos a otro resto mediante uno de sus átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada por medios convencionales, y las conocen bien los expertos en la técnica. Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo pero sin limitarse a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los pares catiónicos farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxilo los conocen bien los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables" véase a continuación y Berge *et al*, J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977).

"Saturado, parcialmente saturado o insaturado" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

"Grupo saliente" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como una amina, un tiol o un nucleófilo de alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos y similares. Se indican en el presente documento los grupos salientes preferidos cuando sea apropiado.

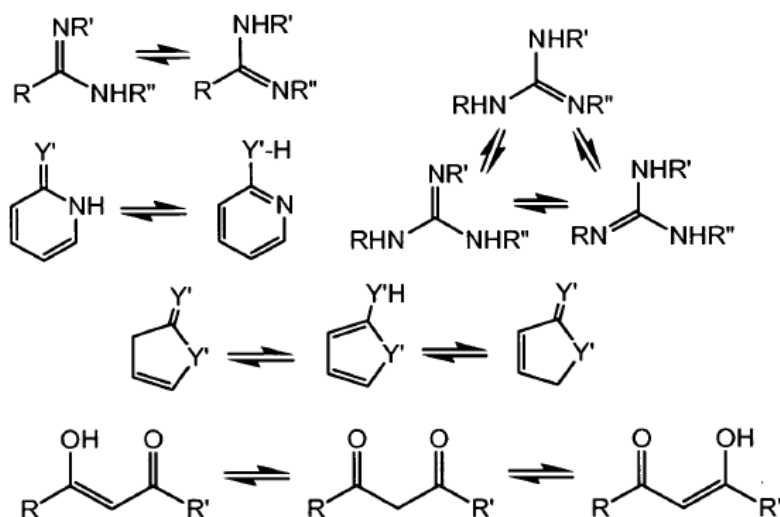
"Grupo protector" se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, oxidación, reducción y similares. Se indican en el presente documento los grupos protectores preferidos cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenalquilo y cicloalquenalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrido, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcóxido, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de cicloalquenalquilo o radicales cicloalquenalquilo sustituidos tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcoxicarbonilo y aralcoxicarbonilo adecuados incluyen benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, benzoilo, benzoilo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftaloilo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, del mismo modo que un

grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxycarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en los que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de cicloalquilo y arilo contiguos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituídos, tal como el nitroftalimidilo. Los grupos amino también pueden protegerse frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino también son adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo.

Grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenilmetilsililo. La siliación de grupos amino proporciona grupos mono o disililamino. La siliación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de fluoruro de amonio o hidróxido de metal, o bien como una etapa de reacción diferenciada, o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de siliación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butil-dimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenilmetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la siliación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de química orgánica, incluyendo química de aminoalcoholes o aminoácidos/ésteres de aminoácidos, también conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácidos o ésteres de aminoácidos.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenolisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxycarbonilo mediante hidrogenolisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o mezclas de los mismos. Un grupo protector de t-butoxycarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolvente adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. El grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenolisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe indicarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos ($Y' = O, S, NR$), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque se nombre, describa, presente y/o reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén inherentemente incluidas en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

También se contemplan por esta invención profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión

carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquílico (por ejemplo, metílico, etílico), cicloalquílico (por ejemplo, ciclohexílico), aralquílico (por ejemplo, bencílico, p-metoxibencílico) y alquilcarboniloxialquílico (por ejemplo, pivaloiloximetílico). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen enumeraciones de especies usando la expresión "seleccionado de...y..." y "es...o..." (en referencia algunas veces a grupos de Markush). Cuando se usa esta expresión en esta solicitud, a menos que se establezca lo contrario, pretende incluir el grupo como un todo, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de esta expresión es meramente para fines de abreviatura y no pretende de ningún modo limitar la eliminación de subgrupos o elementos individuales según se necesite.

Utilidad y métodos de uso

En el presente documento se dan a conocer métodos para tratar un trastorno o enfermedad inhibiendo la enzima PDE10. Los métodos, en general, comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la invención, o un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita para tratar el trastorno o enfermedad.

En determinadas realizaciones, esta invención proporciona un uso de un compuesto tal como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de PDE10.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad enzimática de PDE10, y por tanto elevan los niveles de AMPc o GMPc dentro de células que expresan PDE10. Por consiguiente, la inhibición de la actividad enzimática de PDE10 sería útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades deficientes de AMPc o GMPc en las células. Los inhibidores de PDE10 serían también beneficiosos en casos en los que la elevación de la cantidad de AMPc o GMPc por encima de niveles normales da como resultado un efecto terapéutico. Pueden usarse inhibidores de PDE10 para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades endocrinológicas y enfermedades urológicas.

Las indicaciones que pueden tratarse con inhibidores de PDE10, o bien solos, o bien en combinación con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas indicaciones incluyen psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, toxicomanía, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.

Las psicosis son trastornos que afectan a la percepción de la realidad de un individuo. Las psicosis se caracterizan por delirios y alucinaciones. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen todas las formas de psicosis, incluyendo, pero sin limitarse a, esquizofrenia, esquizofrenia de aparición tardía, trastornos esquizoafectivos, esquizofrenia prodromal y trastornos bipolares. El tratamiento puede ser para los síntomas positivos de esquizofrenia así como para los déficits cognitivos y síntomas negativos. Otras indicaciones para los inhibidores de PDE10 incluyen psicosis que resultan del consumo de drogas (incluyendo anfetaminas y PCP), encefalitis, alcoholismo, epilepsia, lupus, sarcoidosis, tumores cerebrales, esclerosis múltiple, demencia con cuerpos de Lewy o hipoglucemia. Otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y la personalidad esquizoide, también pueden tratarse con inhibidores de PDE10.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se ha vinculado a déficits en las rutas neuronales frontoestriatales (Saxena *et al.*, Br. J. Psychiatry Suppl. 35:26-37, 1998). Las neuronas en estas rutas se proyectan a neuronas estriatales que expresan PDE10. Los inhibidores de PDE10 provocan que se eleve el AMPc en estas neuronas; las elevaciones en AMPc dan como resultado un aumento en la fosforilación de CREB y de ese modo mejoran el estado funcional de estas neuronas. Los compuestos de la presente invención son adecuados por tanto para su uso en la indicación de TOC. El TOC puede resultar, en algunos casos, de infecciones estreptocócicas que provocan reacciones autoinmunitarias en los ganglios basales (Giedd *et al.*, Am J Psychiatry. 157:281-283, 2000). Debido a que los inhibidores de PDE10 pueden tener un papel neuroprotector, la administración de inhibidores de PDE10 puede prevenir el daño a los ganglios basales tras infecciones estreptocócicas repetidas y de ese modo prevenir el desarrollo de TOC.

En el cerebro, se cree que el nivel de AMPc o GMPc dentro de las neuronas está relacionado con la calidad de la memoria, especialmente la memoria a largo plazo. Sin querer restringirse a ningún mecanismo particular, se

propone que, puesto que PDE10 degrada AMPc o GMPc, el nivel de esta enzima afecta a la memoria en animales, por ejemplo, en seres humanos. Un compuesto que inhibe la AMPc fosfodiesterasa (PDE) puede aumentar de ese modo los niveles de AMPc, lo que a su vez activa una proteína cinasa que fosforila un factor de transcripción (proteína de unión de respuesta a AMPc). El factor de transcripción fosforilado se une entonces a una secuencia promotora de ADN para activar genes que son importantes en la memoria a largo plazo. Cuando más activos sean tales genes, mejor será la memoria a largo plazo. Por tanto, inhibiendo una fosfodiesterasa, puede potenciarse la memoria a largo plazo.

Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y deterioro intelectual adicional separado de la memoria. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen deterioro de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican según su causa e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vasculares (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos), vasculares mixtas y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, traumáticas (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), infecciosas (por ejemplo, VIH), genéticas (síndrome de Down), tóxicas (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunos medicamentos), metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B 12 o folato), hipoxia del SNC, enfermedad de Cushing, psiquiátricas (por ejemplo, depresión y esquizofrenia) e hidrocefalia.

El estado de deterioro de la memoria se manifiesta por el deterioro de la capacidad para aprender nueva información y/o la incapacidad para recordar información previamente aprendida. La presente invención incluye métodos para tratar la pérdida de memoria separada de la demencia, incluyendo deterioro cognitivo leve (DCL) y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para el deterioro de la memoria como resultado de la enfermedad. El deterioro de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, enfermedad cardiovascular y traumatismo craneal así como deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento del deterioro de la memoria debido a, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia sistémica múltiple (ASM), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, deterioro cognitivo asociado con diabetes, déficits de memoria debido a exposición temprana a agentes anestésicos, demencia multiinfarto y otros estados neurológicos incluyendo enfermedades neuronales agudas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también son adecuados para su uso en el tratamiento de una clase de trastornos conocidos como enfermedades por repetición de poliglutamina. Estas enfermedades comparten una mutación patógena común. La expansión de una repetición de CAG, que codifica para el aminoácido glutamina, dentro del genoma, conduce a la producción de una proteína mutante que tiene una región de poliglutamina expandida. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se ha vinculado a una mutación de la proteína huntingtina. En individuos que no tienen enfermedad de Huntington, la huntingtina tiene una región de poliglutamina que contiene de aproximadamente 8 a 31 residuos de glutamina. Para individuos que tienen enfermedad de Huntington, la huntingtina tiene una región de poliglutamina con más de 37 residuos de glutamina. Aparte de la enfermedad de Huntington (EH), otras enfermedades por repetición de poliglutamina conocidas y las proteínas asociadas incluyen atrofia dentatorubro-palidoluisiana, DRPLA (atrofia-1); ataxia espinocerebelar de tipo 1 (ataxina-1); ataxia espinocerebelar de tipo 2 (ataxina-2); ataxia espinocerebelar de tipo 3 (también denominada enfermedad de Machado-Joseph o EMJ) (ataxina-3); ataxia espinocerebelar de tipo 6 (canal de calcio dependiente de voltaje alfa 1a); ataxia espinocerebelar de tipo 7 (ataxina-7); y atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB, también conocida como enfermedad de Kennedy).

Los ganglios basales son importantes para regular la función de las neuronas motoras; los trastornos de los ganglios basales dan como resultado trastornos del movimiento. El más prominente entre los trastornos del movimiento relacionados con la función de los ganglios basales es la enfermedad de Parkinson (Obeso *et al*, *Neurology*. 62 (1 supl. I):S17-30, 2004). Otros trastornos del movimiento relacionados con disfunción de los ganglios basales incluyen discinesia tardía, parálisis supranuclear progresiva y parálisis cerebral, degeneración corticobasal, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Wilson, distonía, tics y corea. Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso para tratar trastornos del movimiento relacionados con disfunción de neuronas de los ganglios basales.

Los inhibidores de PDE10 son útiles en la elevación de los niveles de AMPc o GMPc y la prevención de que las neuronas experimenten apoptosis. Los inhibidores de PDE10 pueden ser antiinflamatorios elevando el AMPc en células gliales. La combinación de propiedades antiapoptóticas e antiinflamatorias, así como efectos positivos sobre la plasticidad sináptica y la neurogénesis, hacen que estos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración que resulta de cualquier enfermedad o lesión, incluyendo accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y atrofia sistémica múltiple (ASM).

Enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas que afectan a los ganglios basales pueden dar como resultado trastornos de los ganglios basales incluyendo THDA, TOC, tics, síndrome de Tourette, corea de

Sydenham. Además, cualquier ataque al cerebro puede dañar potencialmente los ganglios basales incluyendo accidentes cerebrovasculares, anomalías metabólicas, enfermedad hepática, esclerosis múltiple, infecciones, tumores, sobredosis de fármacos o efectos secundarios, y traumatismo craneal. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para detener la progresión de la enfermedad o restaurar circuitos dañados en el cerebro mediante una combinación de efectos incluyendo aumento de la plasticidad sináptica, neurogénesis, efectos antiinflamatorios, regeneración de células nerviosas y disminución de la apoptosis.

El crecimiento de algunas células cancerosas se inhibe mediante AMPc y GMPc. Tras la transformación, las células pueden convertirse en cancerosas expresando PDE10 y reduciendo la cantidad de AMPc o GMPc dentro de las células. En estos tipos de células cancerosas, la inhibición de la actividad de PDE10 inhibe el crecimiento celular elevando el AMPc. En algunos casos, PDE10 puede expresarse en la célula cancerosa transformada pero no en la línea celular original. En células transformadas de carcinoma renal, se expresa PDE10 e inhibidores de PDE10 reducen la tasa de crecimiento de las células en cultivo. De manera similar, se inhiben células de cáncer de mama mediante la administración de inhibidores de PDE10. Muchos otros tipos de células cancerosas también pueden ser sensibles a la detención del crecimiento mediante la inhibición de PDE10. Por tanto, los compuestos dados a conocer en esta invención pueden usarse para detener el crecimiento de células cancerosas que expresan PDE10.

Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso en el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados tales como obesidad, centrándose en el sistema de señalización por AMPc. Inhibiendo PDE-10, especialmente PDE-10A, se aumentan los niveles intracelulares de AMPc, aumentando de ese modo la liberación de gránulos secretores que contiene insulina y, por tanto, aumentando la secreción de insulina. Véase, por ejemplo, el documento WO 2005/012485, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar enfermedades dadas a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/019975, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad real de un compuesto de esta invención, es decir, el principio activo, depende de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, y otros factores.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) pueden oscilar entre aproximadamente 0,1-1000 mg al día; preferiblemente de 0,5 a 250 mg/día, más preferiblemente de 3,5 mg a 70 mg al día.

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera de administración preferida es oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse según el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, disoluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras y cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran escasa biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de desde 10 hasta 1.000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente estadounidense n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de la superficie y entonces se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones están compuestas, en general, por el compuesto de la invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan de manera adversa al beneficio terapéutico del compuesto de la invención. Tales excipientes pueden ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Pueden seleccionarse excipientes líquidos y semisólidos de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por

ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Pueden usarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

- 5 Se describen otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1995).

10 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Normalmente, la formulación contiene, en una base de porcentaje en peso (% en peso), desde aproximadamente el 0,01-99,99% en peso de un compuesto de la invención basándose en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente el 1-80% en peso.

15 Los compuestos pueden administrarse como el único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, especialmente esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos α -7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueantes de canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores de receptores de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, cada principio activo puede administrarse, o bien según su intervalo de dosificación habitual, o bien según una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual, y pueden administrarse, o bien de manera simultánea o bien secuencial.

25 Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros fármacos para la esquizofrenia adecuados tales como clozaril, Zyprexa, risperidona y seroquel; fármacos para el trastorno bipolar, incluyendo, pero sin limitarse a, litio, Zyprexa y Depakote; fármacos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo, pero sin limitarse a, levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo, pero sin limitarse a, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, neotropina, eldeprilo, estrógeno y cliquinol; agentes usados en el tratamiento de demencia, incluyendo, pero sin limitarse a, tioridazina, haloperidol, risperidona, Cognex, Aricept y Exelon; agentes usados en el tratamiento de epilepsia, incluyendo, pero sin limitarse a, dilantina, luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de esclerosis múltiple, incluyendo, pero sin limitarse a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, azotioprina, metotrexato y Copaxone; agentes usados en el tratamiento de enfermedad de Huntington, incluyendo, pero sin limitarse a, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulprida, quetiapina, clozapina y risperidona; agentes útiles en el tratamiento de diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, ligandos de PPAR (por ejemplo agonistas, antagonistas, tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, tales como gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida y glipizida, y secretagogos distintos de sulfonilo), inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), sensibilizadores a la insulina (tales como los agonistas de PPAR- γ , por ejemplo, las glitazonas; biguanidas, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DPP-IV e inhibidores de 11beta-HSD), compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática (tales como antagonistas de glucagón y metaformina, por ejemplo, Glucophage y Glucophage XR), insulina y derivados de insulina (formas de acción tanto corta como prolongada y formulaciones de insulina); y fármacos contra la obesidad, incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas de β -3, agonistas de CB-1, inhibidores del neuropéptido Y5, factor neurotrófico ciliar y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina) e inhibidores de lipasas (por ejemplo, orlistat).

45 **Parte experimental**

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes son en peso y las temperaturas son en grados centígrados a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones asistidas por microondas se realizaron con un instrumento Smith Synthesizer™ de Biotage™. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN que concordaban con sus estructuras asignadas. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato Büchi y están sin corregir. Se determinaron los datos de espectros de masas mediante la técnica de ionización por electrospray. Todos los ejemplos se purificaron hasta >90% de pureza tal como se determina mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. A menos que se establezca lo contrario, se realizaron las reacciones a TA.

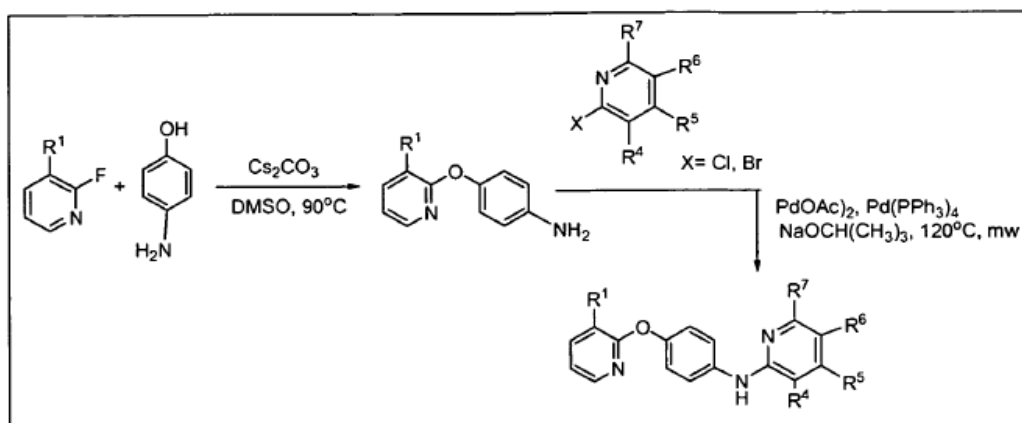
Se usan las siguientes abreviaturas:

55 DCM- DCM

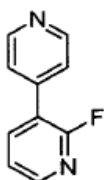
DMSO- dimetilsulfóxido

DMF- N,N-dimetilformamida

- THF- tetrahidrofurano
- Et₂O- dietil éter
- EtOAc- acetato de etilo
- MeOH- alcohol metílico
- 5 EtOH- alcohol etílico
- IPA- alcohol isopropílico
- MeCN- acetonitrilo
- MeI- yodometano
- NMP- 1-metil-2-pirrolidinona
- 10 DCM- DCM
- TFA- ácido trifluoroacético
- MTBE- metil terc-butil éter
- DIPEA- diisopropiletilamina
- HBTU- hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
- 15 HATU- hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- Sat.- saturado
- h- hora
- min.- minutos
- ml- mililitros
- 20 g- gramos
- mg- miligramos
- TA- temperatura ambiente
- mw- microondas
- rac- racémico
- 25 En el caso de haber preparado una sal, tal como una forma de sal de TFA o HCl de un compuesto de la invención, la forma de base libre también son compuestos de la presente invención. Tales bases libres pueden obtenerse mediante métodos conocidos, por ejemplo: se disolvieron las sales de TFA o HCl en DCM y se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃. Se reextrajo la fase acuosa con DCM (2x) y se secaron (Na₂CO₃) las fases orgánicas combinadas y se concentraron para dar las bases libres de el compuesto correspondiente.
- 30 En los siguientes esquemas, los compuestos de la invención, junto con sus definiciones, tales como m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ e Y, son tal como se describieron anteriormente. Los compuestos a modo de ejemplo de la invención tienen una actividad de PDE10 útil según se mide mediante el ensayo de inhibición y actividad enzimática de mPDE10A7 del ejemplo biológico 1 a continuación. Los datos de CI₅₀ representan datos de CI₅₀ promedio para cada compuesto.
- 35 ESQUEMA 1

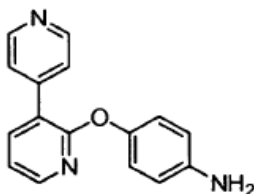


EJEMPLO 1. N-(4-(3-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



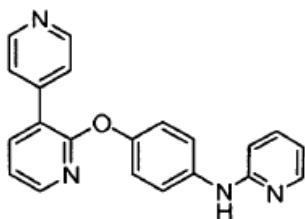
ETAPA 1. 2-FLUORO-3-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDINA

- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 3-bromo-2-fluoropiridina (1,0135 g, 5,759 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,4577 g, 7,141 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (ii) (0,2138 g, 0,2879 mmol) en 1,2-dimetoxietano. Se añadió una disolución acuosa de carbonato de cesio (1,567 ml, 15,55 mmol) y se llevó la temperatura hasta 80°C. Se monitorizó la reacción mediante CLEM hasta que fue completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (1x10 ml), disolución sat. de cloruro de sodio (1x10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se lavó el sólido con éter y se filtró para dar 2-fluoro-3-(piridin-4-il)piridina.



ETAPA 2. 4-(3-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)BENCENAMINA

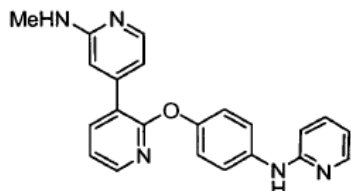
- 15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 2-fluoro-3-(piridin-4-il)piridina (1,0080 g, 5,787 mmol), 4-aminofenol (0,7102 g, 5,793 mmol) y carbonato de cesio (2,387 g, 6,945 mmol) en dimetilsulfóxido a 90°C. Se monitorizó la reacción mediante CLEM hasta que fue completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (3x10 ml), disolución sat. de cloruro de sodio (3x10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (40M), eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 5% en DCM, para proporcionar 4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenamina.



ETAPA 3. N-(4-(3-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenamina

(0,0965 g, 0,37 mmol), 2-cloropiridina (0,034 ml, 0,36 mmol), acetato de paladio (II) (0,0098 g, 0,018 mmol), BINAP (0,0213 g, 0,037 mmol) y terc-butoxido de sodio (0,0503 g, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 45 min. Se concentró la reacción. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (25M), eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 5% en DCM, para proporcionar N-(4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 341,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,000659.



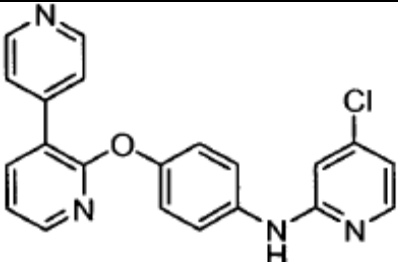
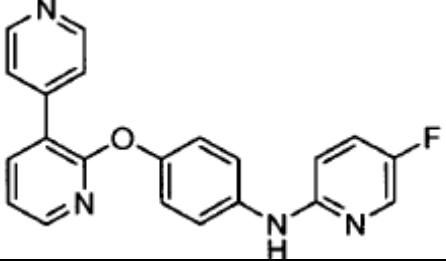
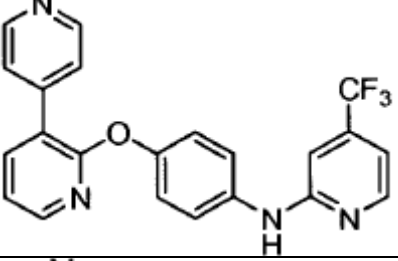
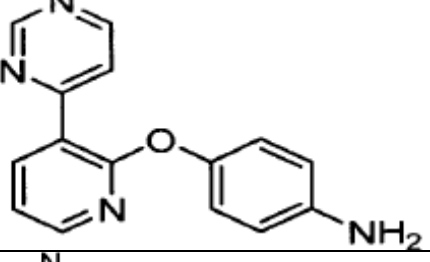
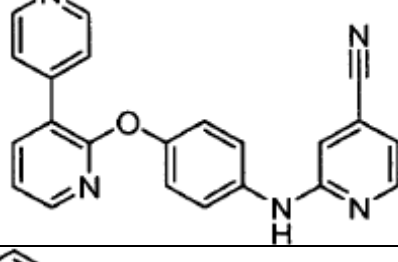
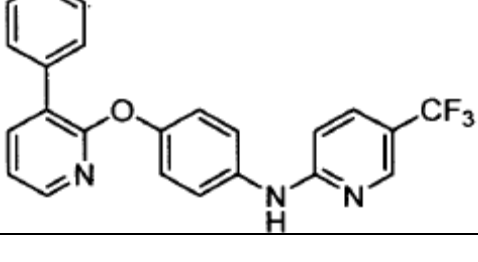
EJEMPLO 2. N-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-AMINA

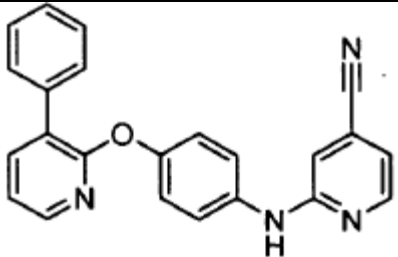
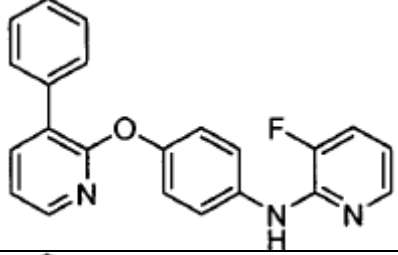
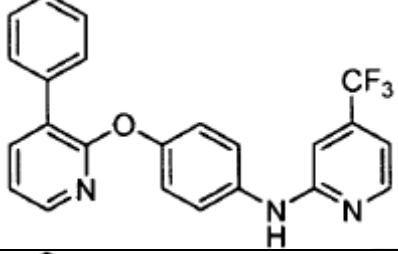
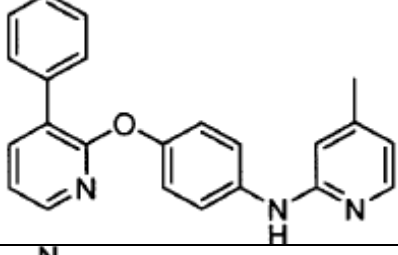
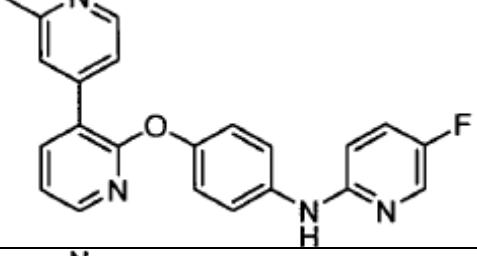
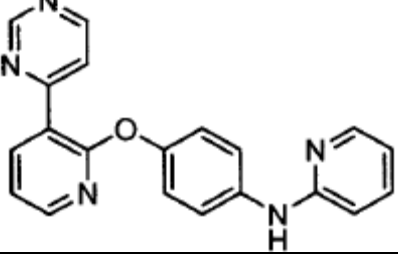
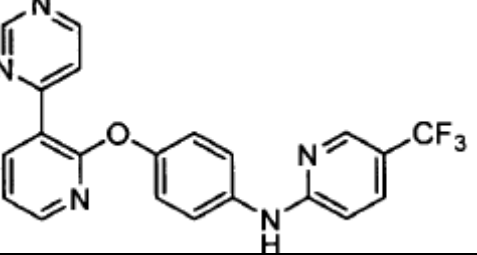
A una disolución de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 3,42 mmol) en THF (25 ml) se le añadieron Boc₂O (3,7 g, 17,10 mmol) y DMAP (42,0 mg, 0,342 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA. Se añadieron cantidades adicionales de Boc₂O y DMAP hasta la conversión completa. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano) para proporcionar el producto protegido con bis-Boc. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se combinó el compuesto protegido con bis-Boc (50 mg, 0,10 mmol) con Pd₂(dba)₃ (0,006 mmol), BINAP (0,03 mmol), NaOtBu (0,33 mmol) y cloropiridina (0,019 ml, 0,20 mmol) en tolueno (1,0 ml). Se calentó la mezcla resultante a 150°C durante 10 min. en el horno de microondas. Se diluyó la disolución resultante con EtOAc y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) produjo el producto N-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 370,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01401.

TABLA IA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 3 A 33:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
3		N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	332,1	0,70295
4		4-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	346	1,69615
5		5-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	366	0,9195
6		5-fluoro-3-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	364	1,765

7		3-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	400	10
8		6-terc-butoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	404	10
9		6-metoksi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	362	2,658
10		6-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	400	10
11		4-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	366	6,303
12		6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	346	10
13		5-(morfolinometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	431,2	10
14		N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)pirimidin-2-amina	333,1	1,425
15		N-(4-(3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina	336,1	0,18434

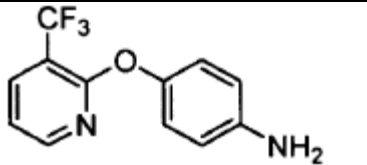
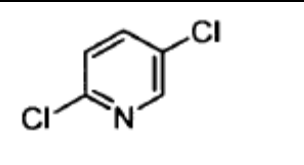
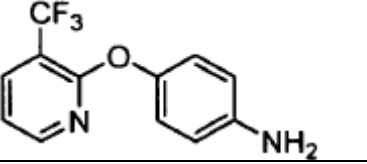
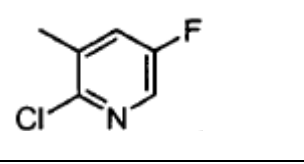
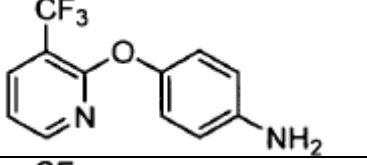
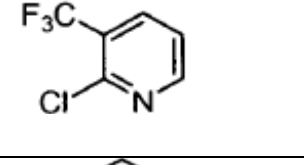
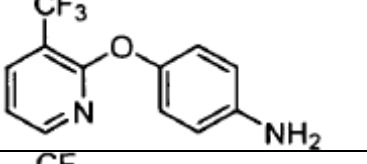
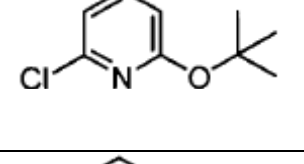
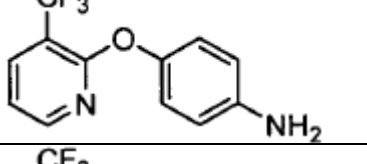
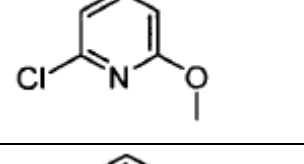
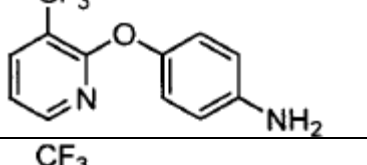
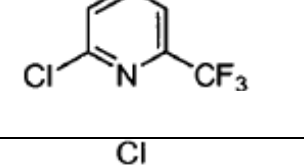
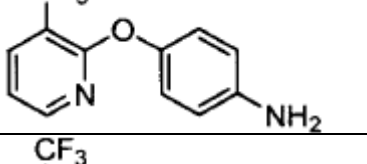
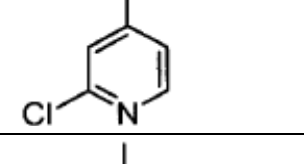
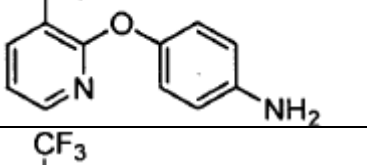
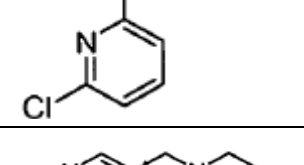
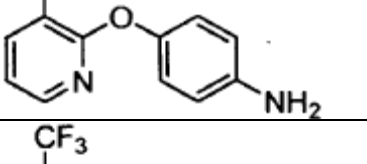
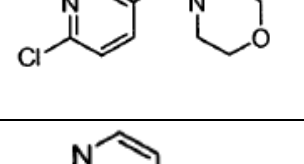
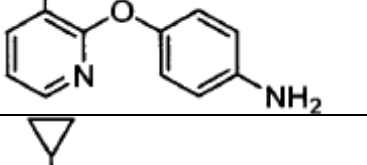
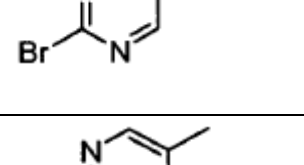
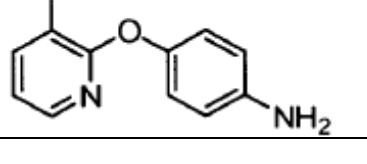
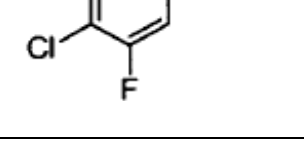
16		N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-cloropiridin-2-amina	375	0,013455
17		N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina	359	0,02433
18		N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	409	0,07236
19		N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina	373,1	0,00097
20		2-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo	366	0,037737
21		N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	408	0,91245

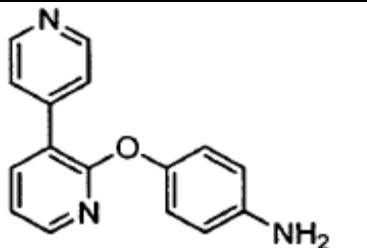
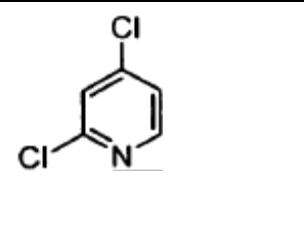
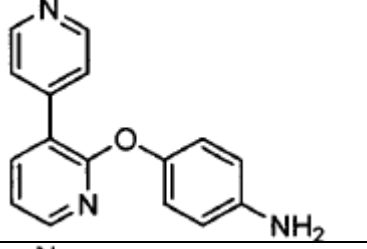
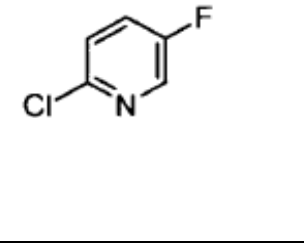
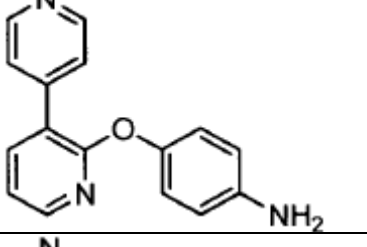
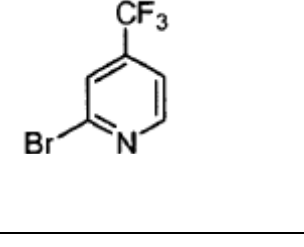
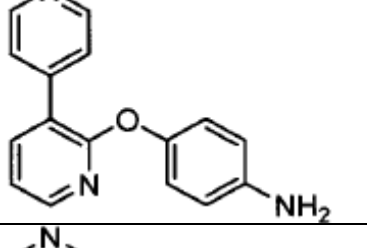
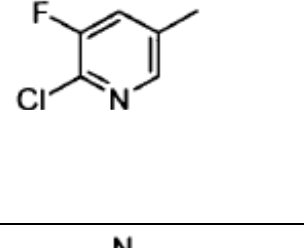
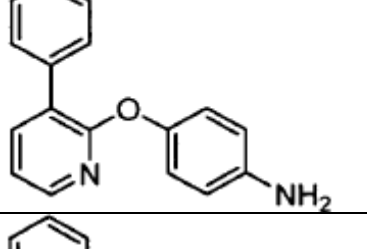
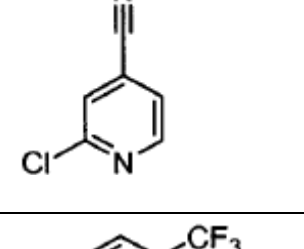
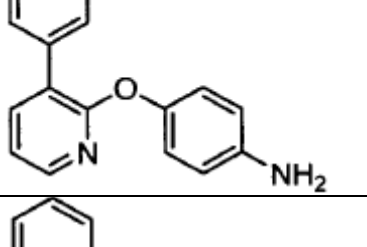
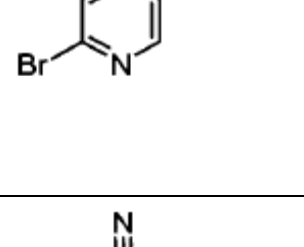
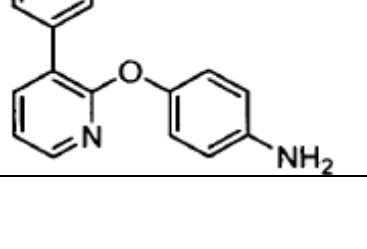
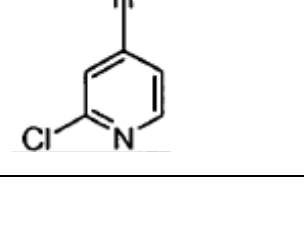
22		2-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo	365	0,932925
23		3-fluoro-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	358,1	0,16367
24		N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	408,1	1,472
25		4-metil-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	354,1	0,230793
26		5-fluoro-N-(4-(2'-metil-3,4'-bipiridin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina	373,1	0,03234
27		N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	342,1	0,067
28		N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	410,0	0,548

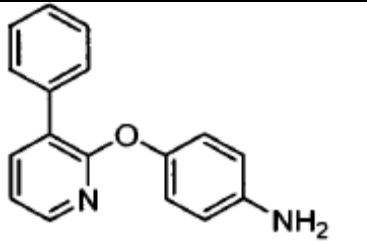
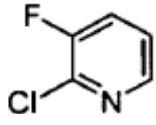
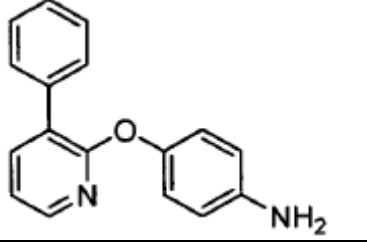
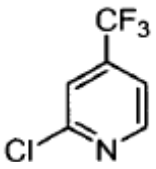
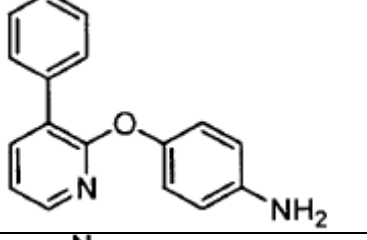
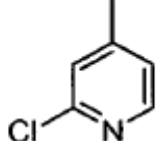
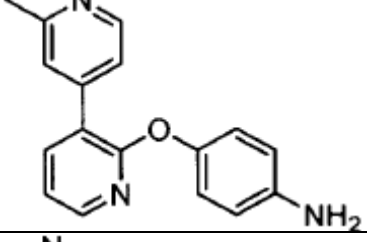
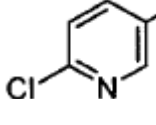
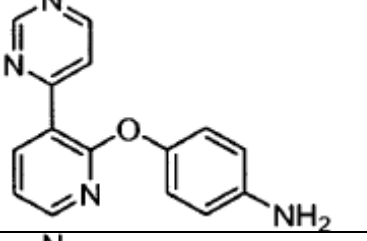
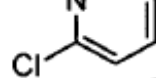
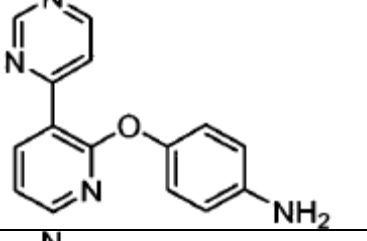
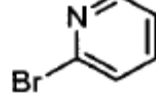
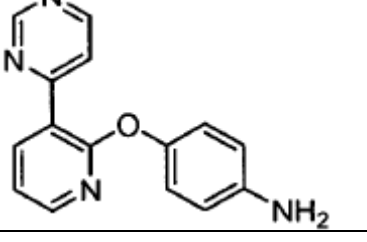
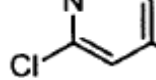
29		4-fluoro-N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	360,0	0,189
30		N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	410,0	7,28
31		N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	410,0	1,88
32		2-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo	367,0	0,704
33		N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	340,1	0,145

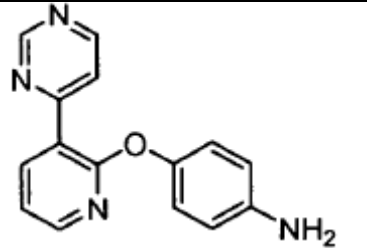
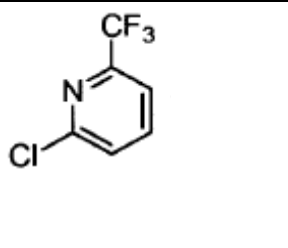
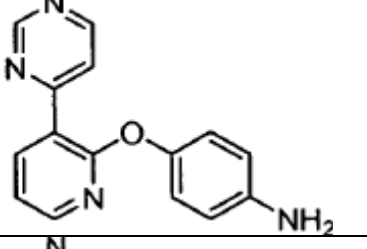
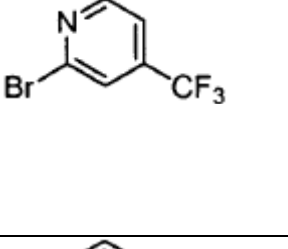
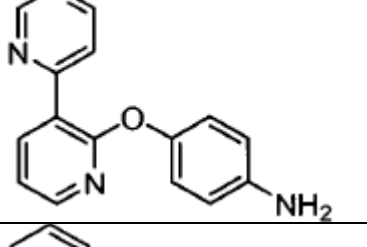
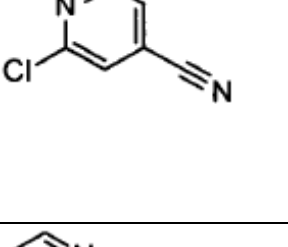
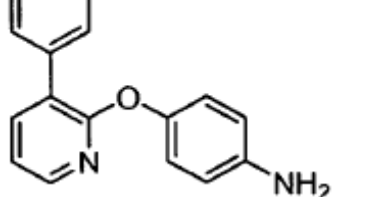
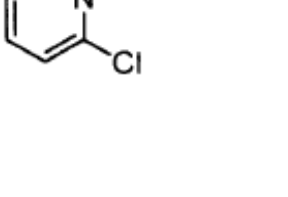
TABLA IB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 3 A 33:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
3	1			
4	1			

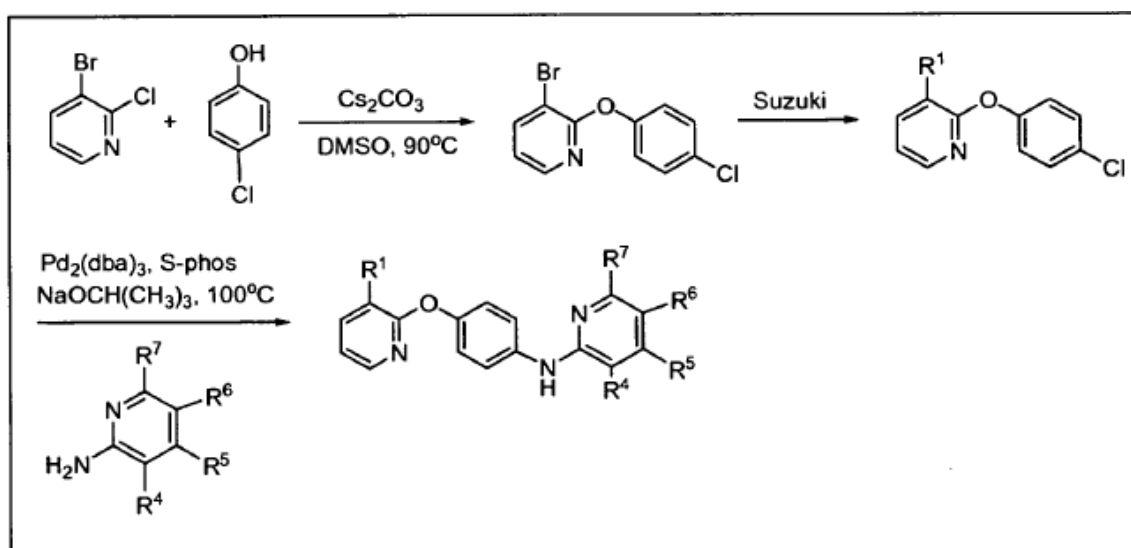
5	1			
6	1			
7	1			
8	1			
9	1			
10	1			
11	1			
12	1			
13	1			
14	1			
15	1			

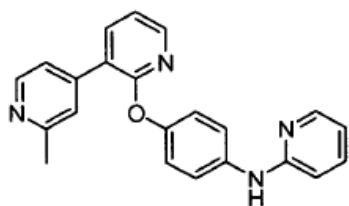
16	1			
17	1			120°C
18	1			120°C
19	1			120°C
20	1			120°C
21	1			
22	1			

23	1			
24	1			
25	1			
26	1			
27	1			
28	1			
29	1			

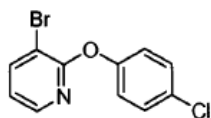
30	1			Se usó 2- (diciclohexilfosfino)-2'- metilbifenilo en lugar de BINAP
31	1			Se usó 2- (diciclohexilfosfino)-2'- metilbifenilo en lugar de BINAP
32	1			Se usó 2- (diciclohexilfosfino)-2'- metilbifenilo en lugar de BINAP
33	1			

ESQUEMA 2



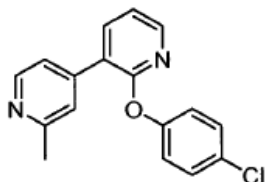


EJEMPLO 34. N-(4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-PIRIDIN-2-AMINA



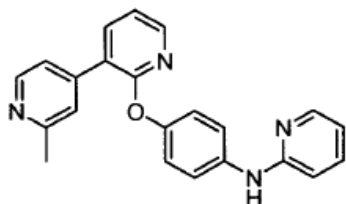
ETAPA 1. 3-BROMO-2-(4-CLOROFENOXI)PIRIDINA

- 5 Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (10 g, 52 mmol), 4-clorofenol (6,7 g, 52 mmol), carbonato de cesio (34 g, 104 mmol) en 100 ml de DMSO hasta 90°C con agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) para proporcionar el compuesto del título.



10 ETAPA 2. 2-(4-CLOROFENOXI)-3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRIDINA

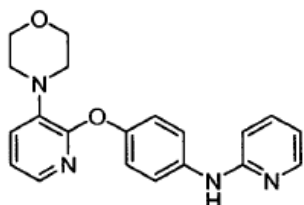
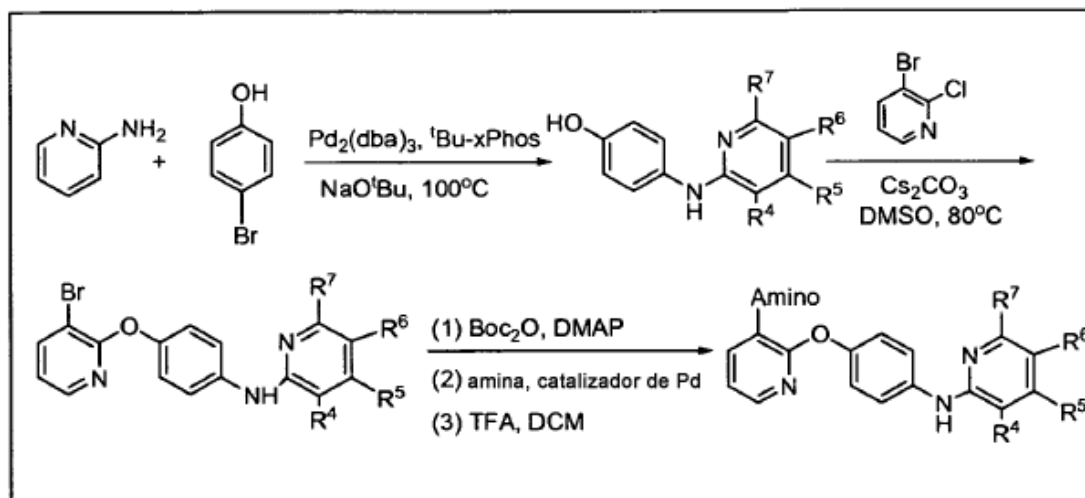
- A un tubo sellado, bajo nitrógeno se le añadieron 3-bromo-2-(4-clorofenoxi)-piridina (7 g, 25 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (3,4 g, 25 mmol), carbonato de sodio (7,8 g, 74 mmol), S-phos (1 g, 2,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol) y 180 ml de acetonitrilo/agua (5:1). Se calentó la mezcla resultante hasta 75°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar los sólidos y se concentró mediante evaporador rotatorio. Se diluyó el residuo con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se combinaron el sólido y el residuo y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-3-(2-metilpiridin-4-il)piridina como sólido. EM (ESI, ion pos) m/z: 296,8 (M+1).



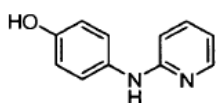
ETAPA 3. N-(4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

- 20 A un tubo sellado, bajo nitrógeno, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (0,19 g, 0,21 mmol), S-phos (0,36 g, 0,84 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (2,0 g, 21 mmol), piridin-2-amina (0,95 g, 10 mmol), 2-(4-clorofenoxi)-3-(2-metilpiridin-4-il)piridina (2,5 g, 8,4 mmol) y tolueno (18 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante la noche. Se purificó directamente la mezcla de reacción mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexano). Se formó un precipitado sólido tras someter a evaporador rotatorio la fracción rica. Se recogió el sólido y se aclaró con EtOAc para proporcionar N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 355,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,003343.

ESQUEMA 3

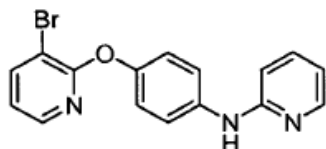


EJEMPLO 35. N-(4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-PIRIDIN-2-AMINA



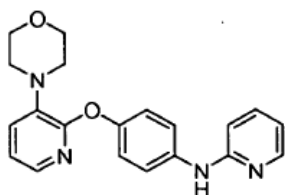
5 ETAPA 1. 4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

A un recipiente de reacción para microondas se le añadieron 4-bromofenol (5,5773 ml, 59,317 mmol), 2-aminopiridina (5,5942 g, 59,317 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,3658 g, 1,4829 mmol), 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (2,5346 g, 5,9317 mmol) y terc-butoxido de sodio (10,0798 g, 118,63 mmol). Se tapó el recipiente y se lavó con argón. Se añadió tolueno y se lavó el recipiente con argón. Se llevó la temperatura hasta 100°C para agitar durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CLEM hasta que fue completa. Se evaporó el disolvente. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de un cartucho SNAP de Biotage™ (KP-Sil 340 g), eluyendo con un gradiente de metanol del 1,5% al 6% en DCM, para proporcionar 4-(piridin-2-ilamino)fenol. EM (ESI, ion pos) m/z: 187,0 (M+1).



15 ETAPA 2. N-(4-(3-BROMOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 3-bromo-2-cloropiridina (4,1292 g, 21,46 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (4,7912 g, 25,75 mmol) y carbonato de cesio (2,082 ml, 25,75 mmol) en dimetilsulfóxido a 80°C para agitar. Se monitorizó la reacción mediante CLEM hasta que fue completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (2x10 ml), disolución sat. de cloruro de sodio (2x10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (40M), eluyendo con un gradiente de metanol del 0,5% al 4% en DCM, para proporcionar N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 343,0 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,96.

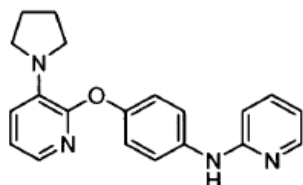
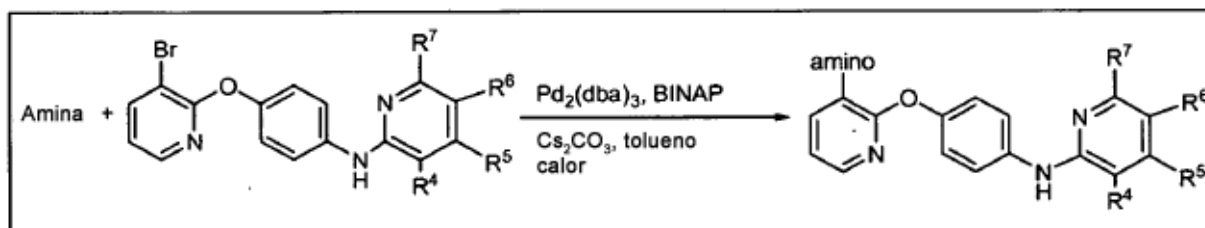


ETAPA 3. N-(4-(3-MORFOLINOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)-fenil)piridin-2-amina (1,0330 g, 3,019 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,8353 ml, 3,636 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,3688 g, 3,019 mmol) en THF (10 ml) para agitar a 50°C durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (25M), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 10% al 100% en hexano, para proporcionar 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)-fenil(piridin-2-il)carbamato de terc-butilo.

Se cargó un recipiente de reacción para microondas con 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil(piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,6142 g, 1,39 mmol), acetato de paladio (II) (0,0306 g, 0,0833 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,0932 g, 0,167 mmol) y terc-butoxido de sodio (0,5219 g, 4,17 mmol). Se colocó el recipiente a vacío durante 5 min. Se añadió una disolución de morfolina (0,316 ml, 2,78 mmol) en tolueno al recipiente. Se dejó calentar la reacción a 90°C durante 10 min. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (40M), eluyendo con un gradiente de acetona del 10% al 50% en hexano. Se llevó el producto a DCM y se añadió TFA para agitar durante la noche. Se eliminó el disolvente y se filtró el residuo a través de un filtro de carbonato para proporcionar N-(4-(3-morfolinopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 349,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,030207.

ESQUEMA 4

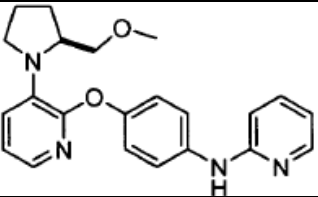
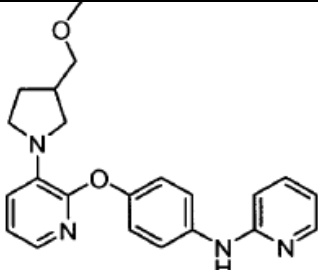
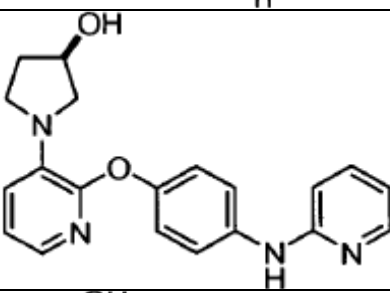
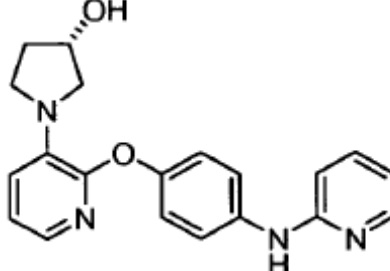
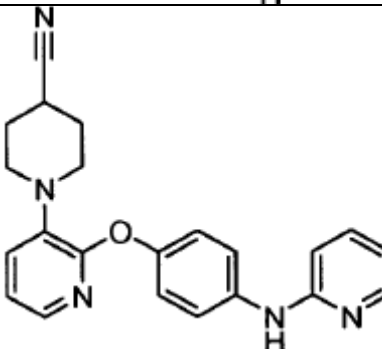
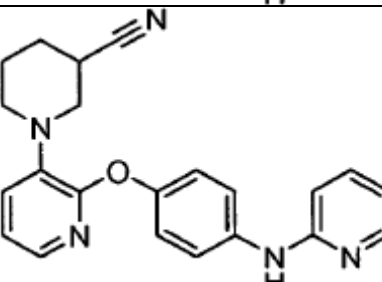


EJEMPLO 36. N-(4-(3-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

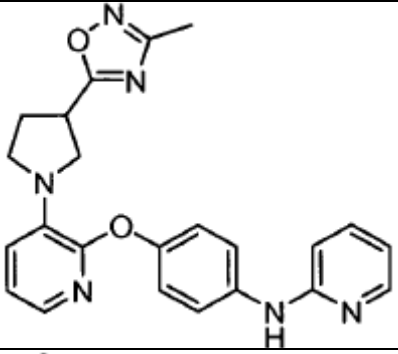
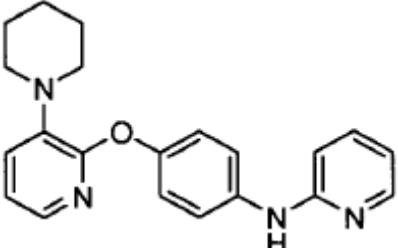
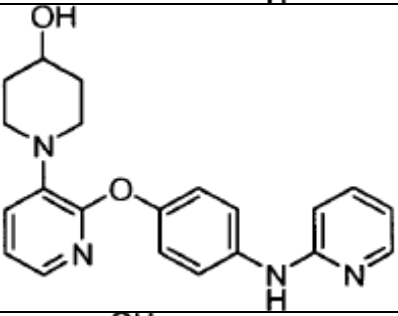
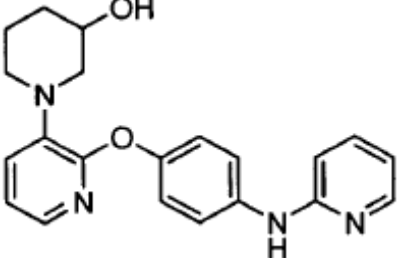
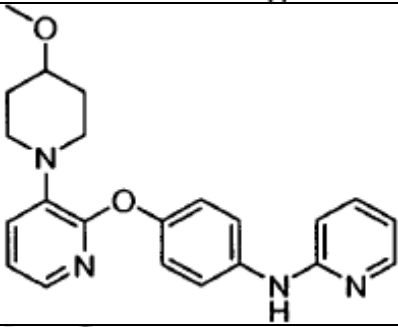
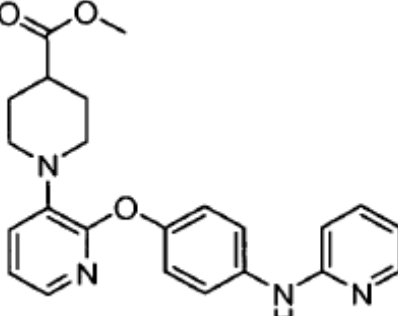
Se calentó una mezcla de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (300 mg, 0,88 mmol), rac-BINAP (109 mg, 0,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0,088 mmol), Cs₂CO₃ (857 mg, 2,6 mmol) y pirrolidina (1,31 mmol) en tolueno (3,5 ml) hasta 95°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado, se disolvió en MeOH y se purificó con HPLC de fase inversa (columna Gemini 80 A de Phenomenex, 100x50 mm, 80 ml/min., CH₃CN al 10-95%/H₂O, TFA al 0,1%, gradiente de 15 min). Volvió a purificarse el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos=0-40%, seguido por recristalización en MeOH para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 333 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,063.

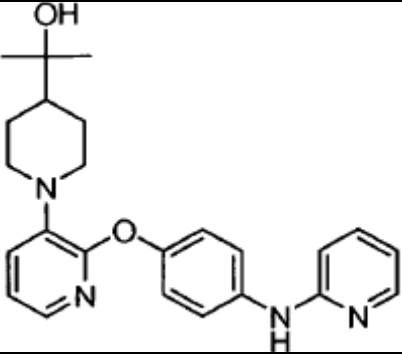
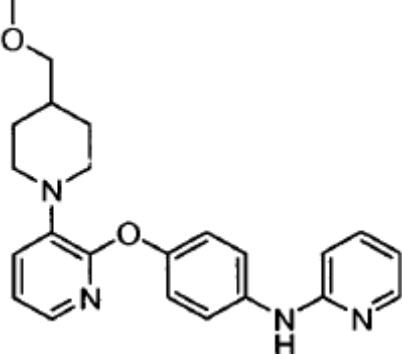
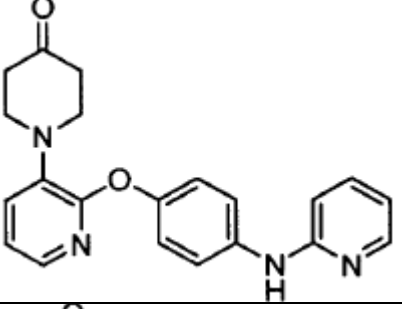
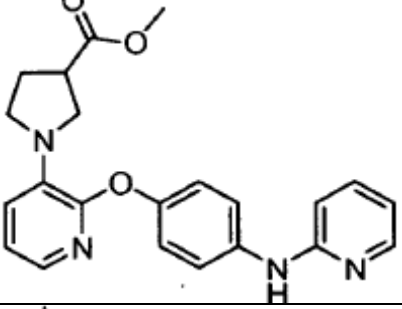
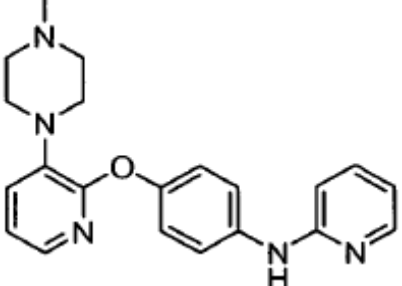
TABLA IIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 37 A 68:

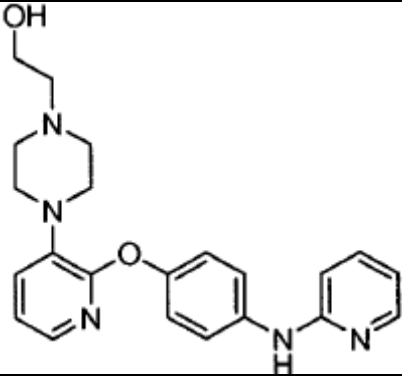
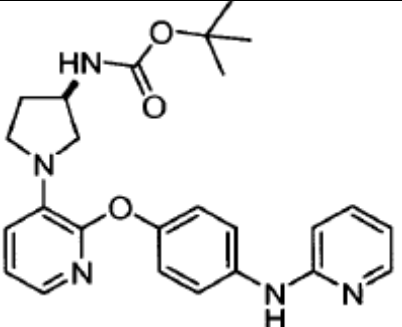
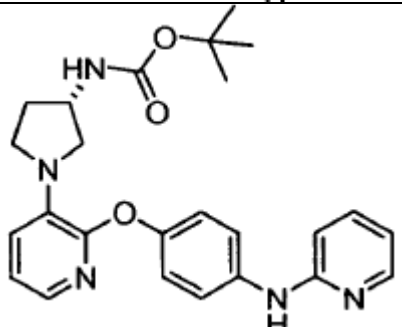
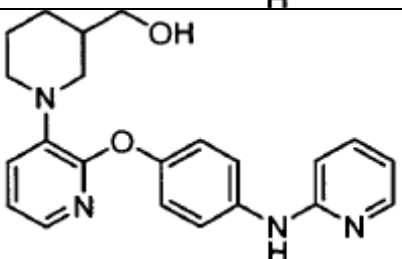
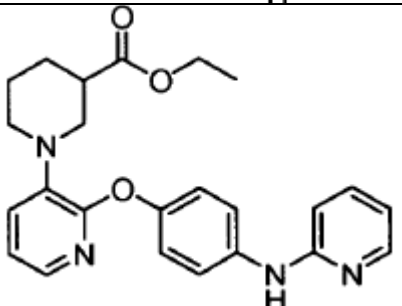
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (µM)
---------	--------------------------	----------------------	----	--------------------------------

37		(S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	377	0,009241
38		N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	377	0,0875
39		(R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol	349	0,1034
40		(S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol	349	0,1597
41		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carbonitrilo	372	0,0464
42		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carbonitrilo	372	0,0743

43		(R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol	363	0,08608
44		(S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol	363	0,08707
45		(S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol	363	0,07339
46		(R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol	363	0,2106
47		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	358	0,022355
48		N-(4-(3-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-iloksi)fenil)piridin-2-amina	363	0,1551

49		N-(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	415	0,06047
50		N-(4-(3-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	347	0,07817
51		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ol	363	0,09483
52		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-ol	363	0,01763
53		N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	377	0,02748
54		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de metilo	405	0,04989

55		2-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)propan-2-ol	405	0,1938
56		N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	391	0,3066
57		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ona	361	0,03082
58		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	391	0,1164
59		N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	362	1,019

60		2-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanol	392	0,7732
61		(R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	448	0,122
62		(S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	448	0,03359
63		(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)metanol	377	0,2162
64		1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de etilo	419	0,01884

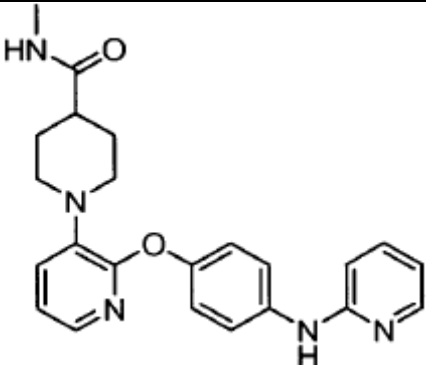
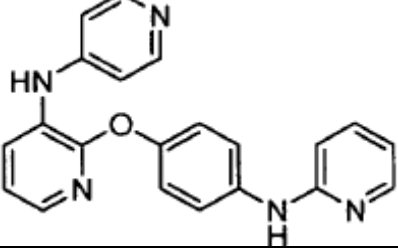
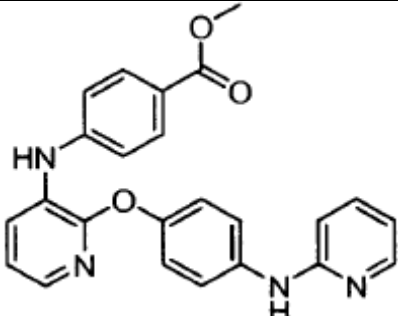
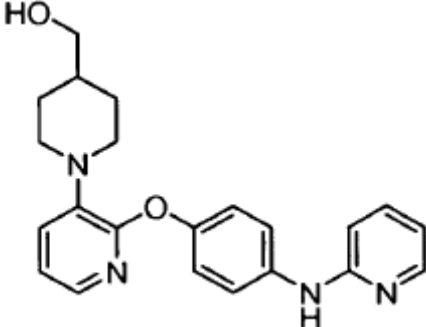
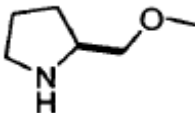
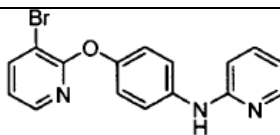
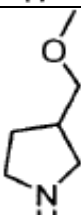
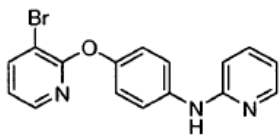
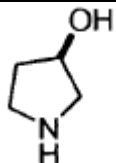
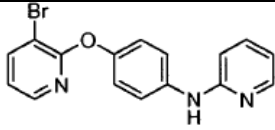
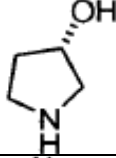
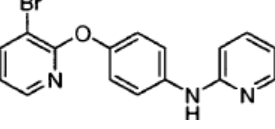
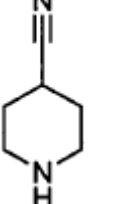
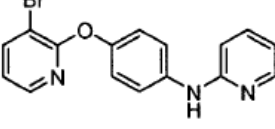
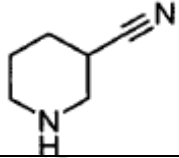
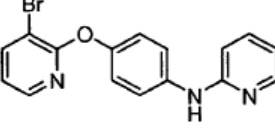
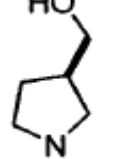
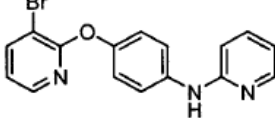
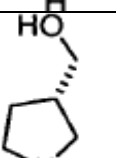
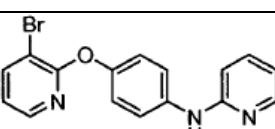
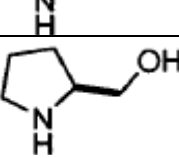
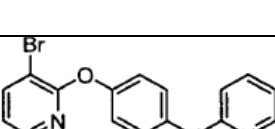
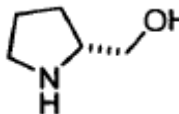
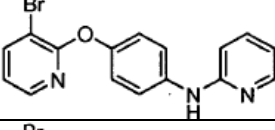
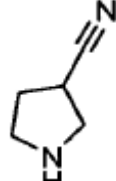
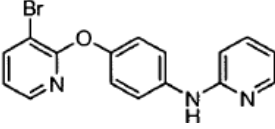
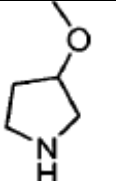
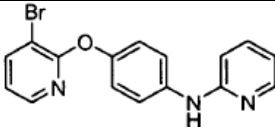
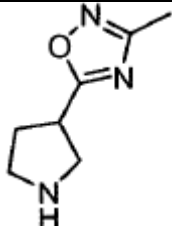
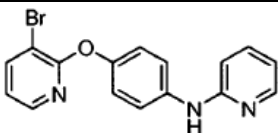
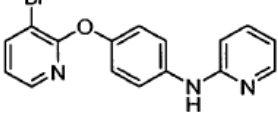
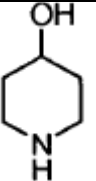
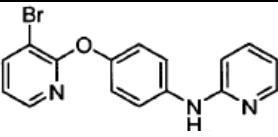
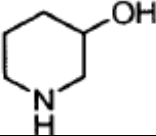
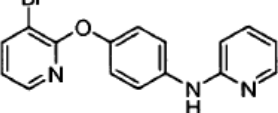
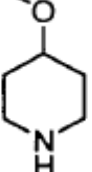
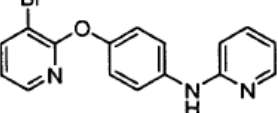
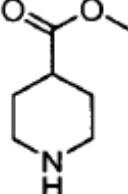
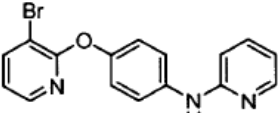
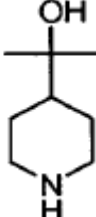
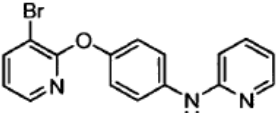
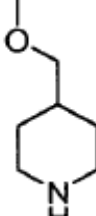
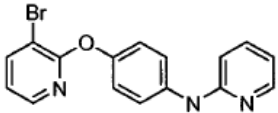
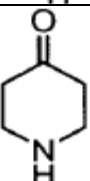
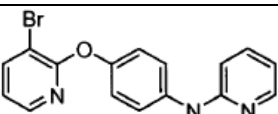
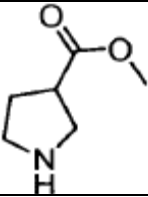
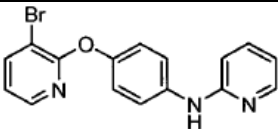
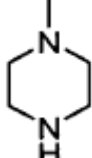
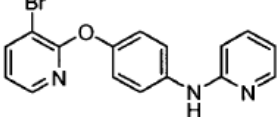
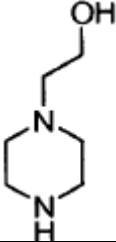
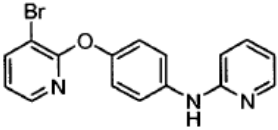
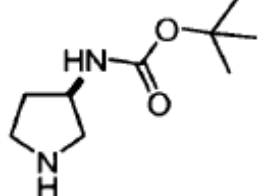
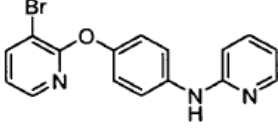
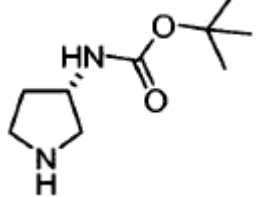
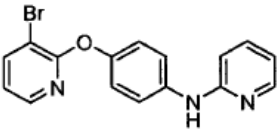
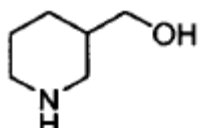
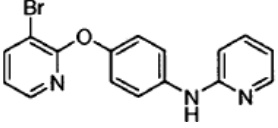
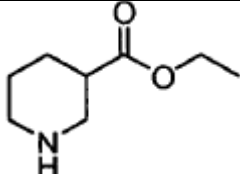
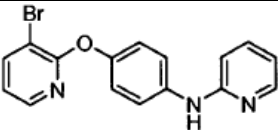
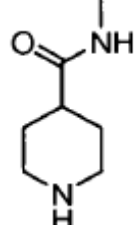
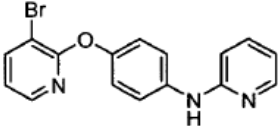
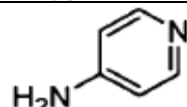
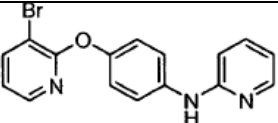
65		N-metil-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida	404	0,2295
66		N-(4-(3-(piridin-4-ilamino)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	356	0,6201
67		4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilamino)benzoato de metilo	412	0,0878
68		(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanol	377	0,001661

TABLA IIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 37 A 68:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
37	4			
38	4			

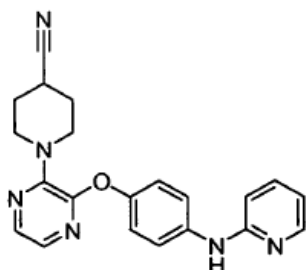
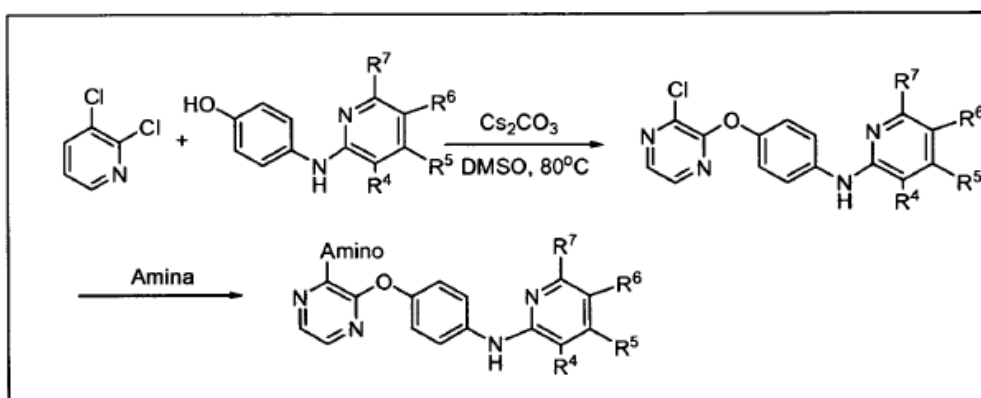
39	4			
40	4			
41	4			
42	4			
43	4			
44	4			
45	4			
46	4			
47	4			
48	4			

49	4			
50	4			
51	4			
52	4			
53	4			
54	4			
55	4			
56	4			
57	4			

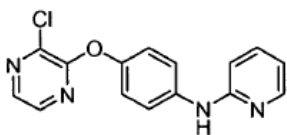
58	4			
59	4			
60	4			
61	4			
62	4			
63	4			
64	4			
65	4			
66	4			

67	4			
68	4			

ESQUEMA 5



EJEMPLO 69. 1-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-4-CARBONITRILO

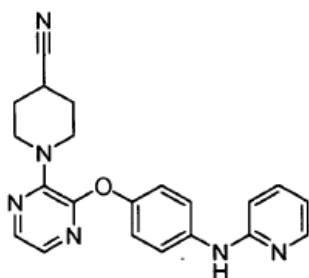


5

ETAPA 1. N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

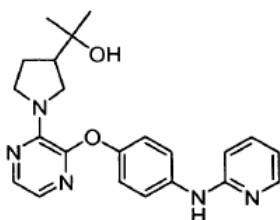
A una disolución de 4-(piridin-2-ilamino)fenol (14,551 g, 78,14 mmol) y 2,3-dicloropirazina (11,64 g, 78,14 mmol) en DMSO se le añadió carbonato de cesio (30,55 g, 93,77 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C durante la noche. Se llevó a cabo un tratamiento final acuoso con extracción con DCM y lavado con disoluciones alternantes de agua y salmuera. La purificación mediante Biotage (MeOH al 0-2%, al 2%/DCM), seguido por lavado con EtOAc, produjo el producto limpio como sólido. EM (ESI, ion pos) m/z: 298,8 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,475.

10

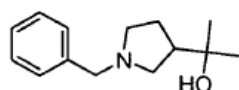


ETAPA 2. 1-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-4-CARBONITRILLO

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)-fenil)piridin-2-amina (0,2376 g, 0,7954 mmol) en DMSO. Se añadió piperidin-4-carbonitrilo (0,4363 g, 3,977 mmol) y se llevó la temperatura hasta 80°C para agitar durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (3x10 ml), disolución sat. de cloruro de sodio (3x10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (25M), eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 5% en DCM, para proporcionar 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)-fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo. EM (ESI, ion pos) m/z: 373,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,006048.

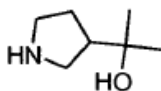


EJEMPLO 70. 2-(1-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



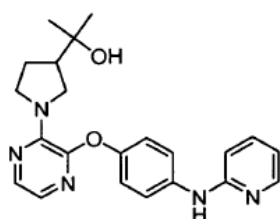
ETAPA 1. 2-(1-BENCILPIRROLIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

A una disolución enfriada (0°C) de N-bencil-3-pirrolidincarboxilato de metilo (1,013 g, 4,62 mmol, Tyger) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución 3,0 M en dietil éter, 7,5 ml, 22,50 mmol). Tras 30 min. se calentó la mezcla hasta ta durante 2 h. Se enfrió la reacción (0°C) y se extinguió cuidadosamente con NH₄Cl saturado (50 ml) y entonces se diluyó con agua (25 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío dio un aceite de color amarillo claro. m/z: 220,0 [M+1].



ETAPA 2. 2-(PIRROLIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

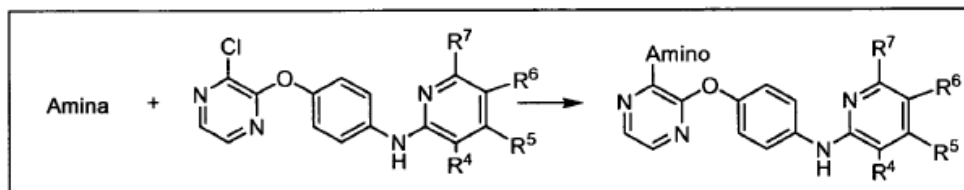
Se cargó un recipiente de presión con 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)propan-2-ol (1,013 g, 4,62 mmol), paladio, al 10% en peso (base seca) sobre carbono activado (húmedo) (0,904 g, 0,425 mmol) y EtOH (20 ml). Se presurizó el recipiente de reacción (345 KPa) con hidrógeno y se purgó 3 veces. Se presurizó el recipiente a 345 KPa y se dejó agitar durante la noche a TA. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado hasta la sequedad.



ETAPA 3. 2-(1-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

Se selló una mezcla de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,150 g, 0,502 mmol) y 2-(pirrolidin-3-il)propan-2-ol (0,187 g, 1,447 mmol) en 3 ml de DMSO en un tubo para microondas y se calentó a 80°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson; columna Gemini-NX 10m C18 110A AXIA, 100x50 mm) eluyendo con TFA al 0,1%-H₂O:TFA al 0,1% en CH₃CN (9:1 → 1:9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se basificaron con NaHCO₃ sat. y se extrajeron con DCM (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 392 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,02882.

ESQUEMA 6

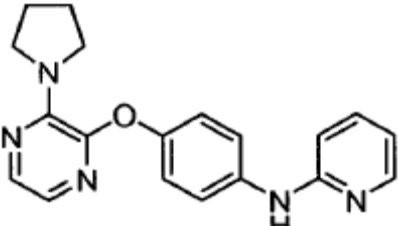
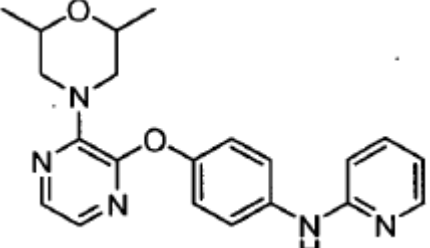
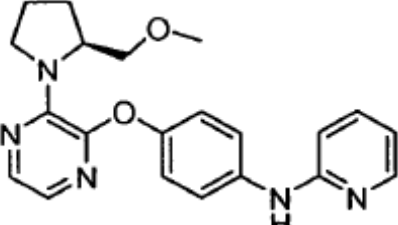
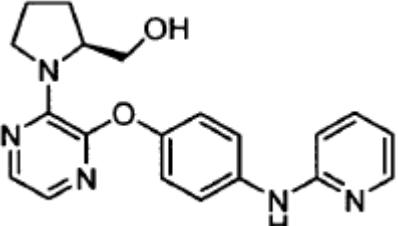
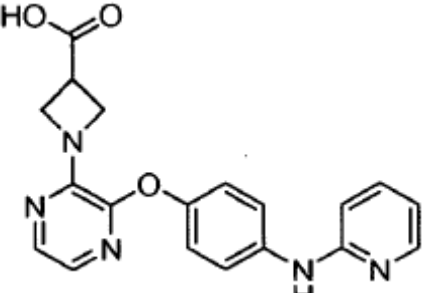
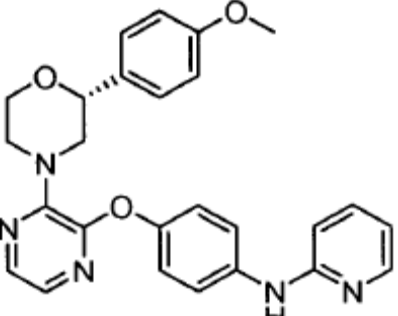


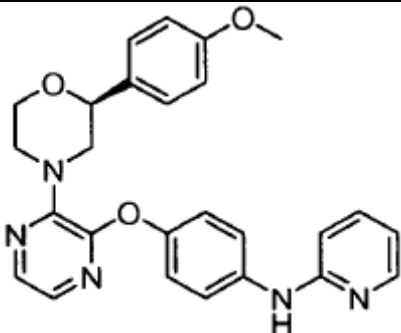
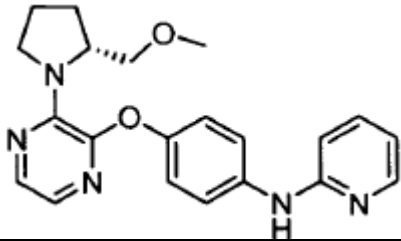
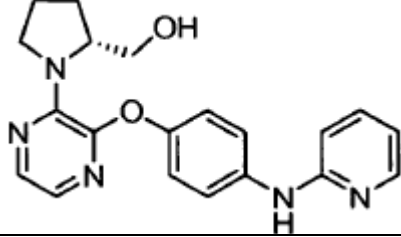
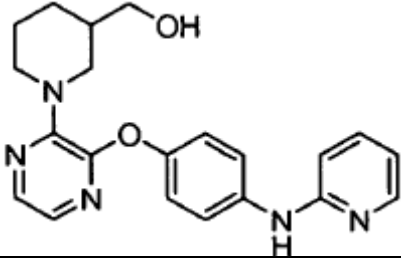
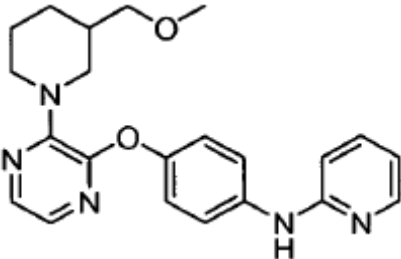
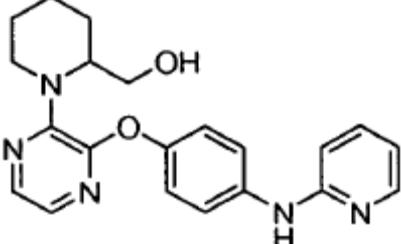
PARTE EXPERIMENTAL REPRESENTATIVA PARA COMPUESTOS DE AMINA

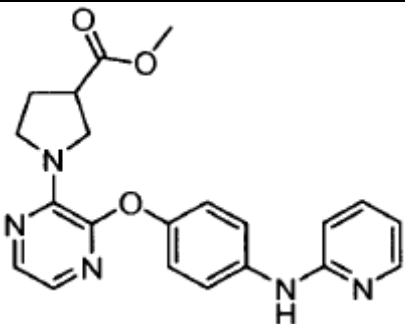
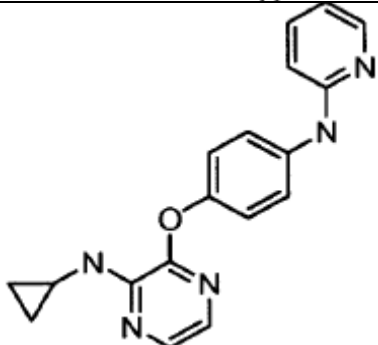
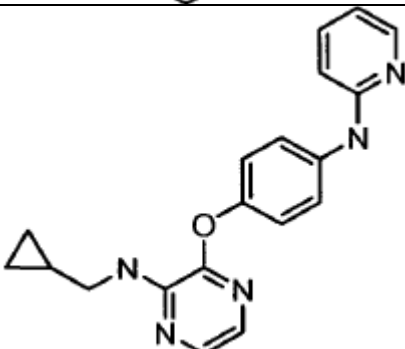
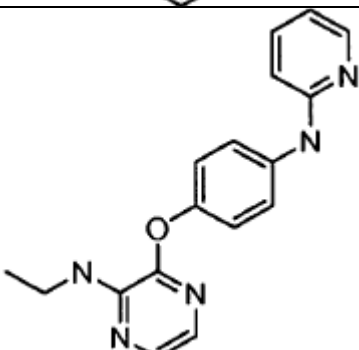
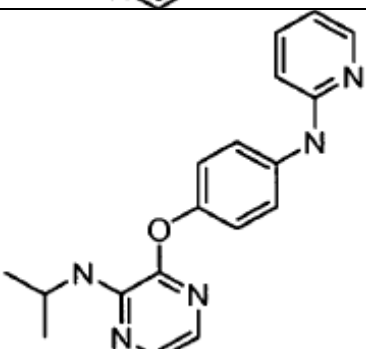
Se calentó una disolución de amina (280 mg, 937 μmol), carbonato de cesio (1,5 equiv) y amina (4687 μmol) en DMSO (2 ml) hasta 70°C durante 72 horas. Entonces se repartió la reacción entre CHCl₃/IPA 9:1 (30 ml) y NaOH 1 M (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida, después se purificó sobre gel de sílice eluyendo con el 0-5% de MeOH/DCM para producir producto.

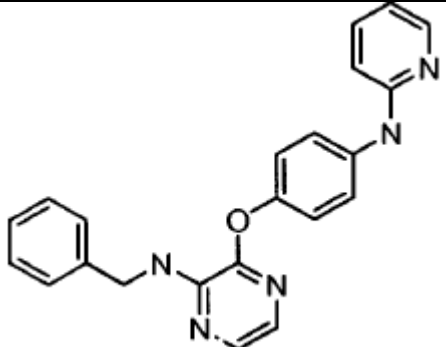
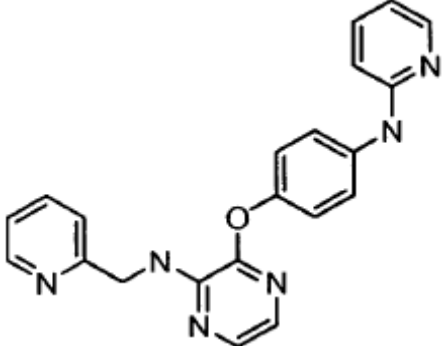
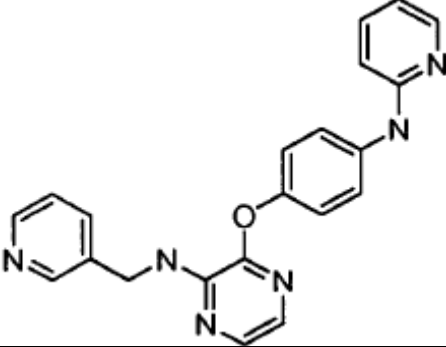
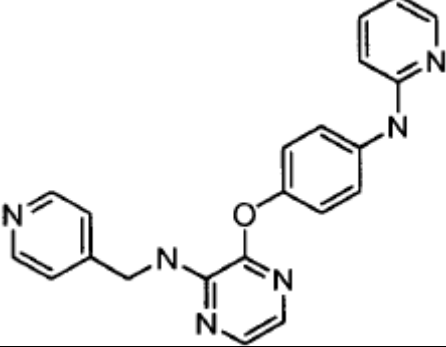
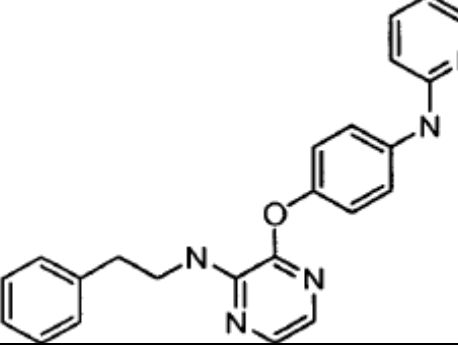
TABLA IIIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 71 A 118:

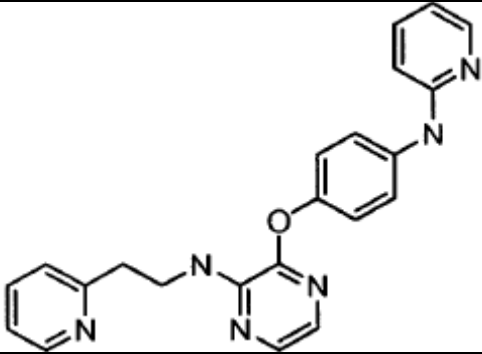
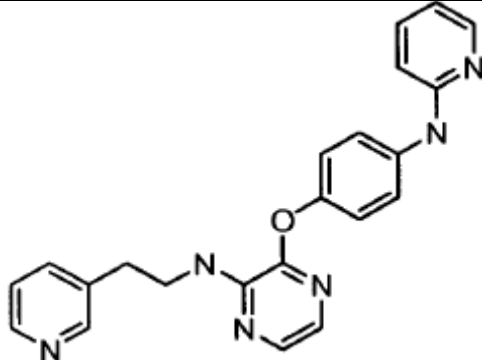
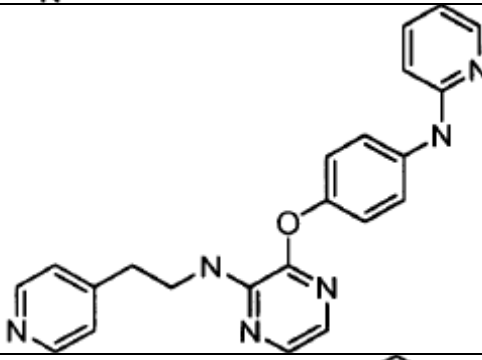
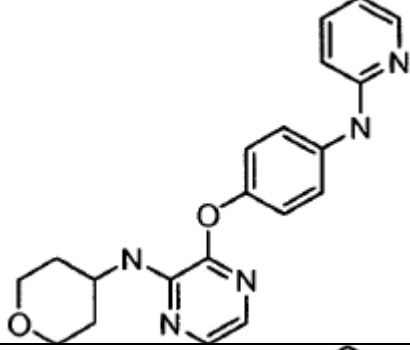
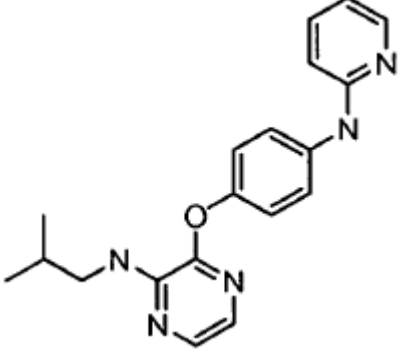
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
71		2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol	406,1	0,1745
		1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol	364,1	0,0985
		1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol	364,1	0,293

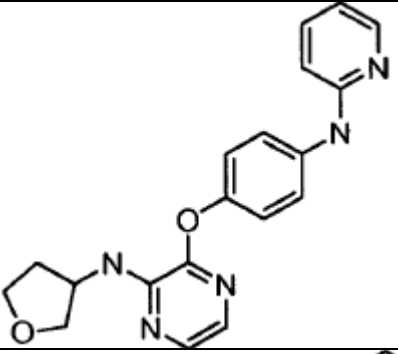
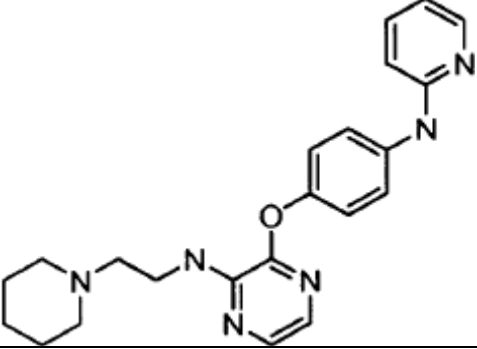
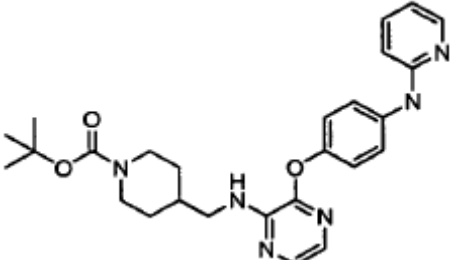
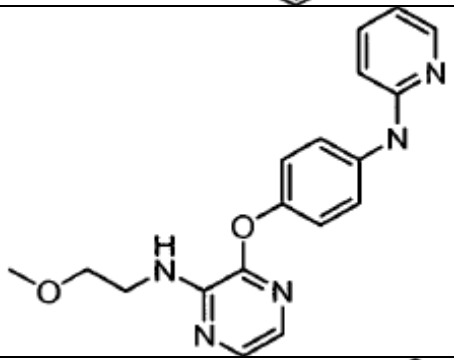
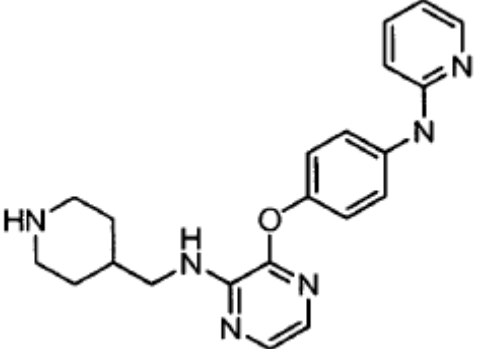
74		N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	334,1	0,0305
75		N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	378,1	0,114
76		(S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	378,7	0,00525
77		(S)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol	364,1	0,013667
78		ácido 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidín-3-carboxílico	364	0,150333
79		(R)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	456,1	0,046333

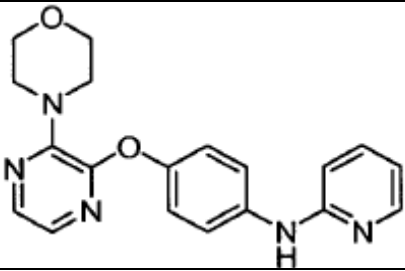
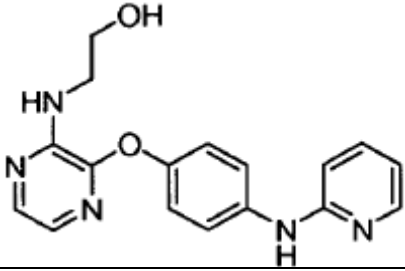
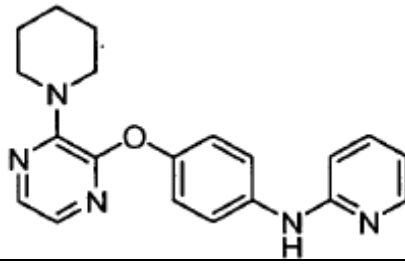
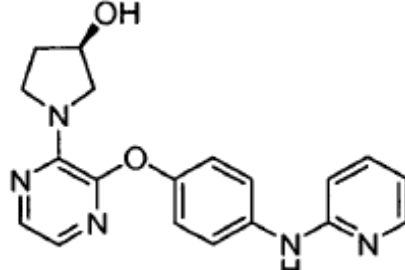
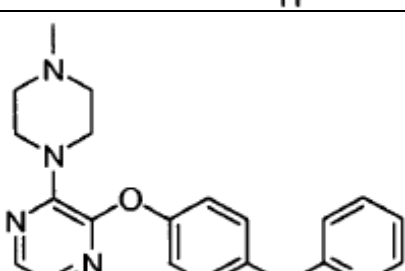
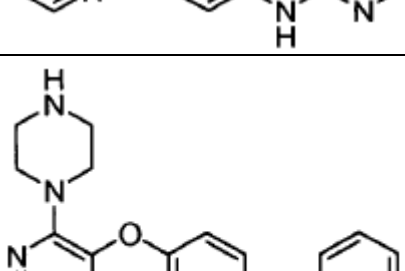
80		(S)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	456,1	0,547
81		(R)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	378,1	0,099
82		(R)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol	364,1	0,177
83		(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)piperidin-3-il)metanol	378,1	0,043
84		N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	392,1	0,01483
85		(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol	378,1	0,1537

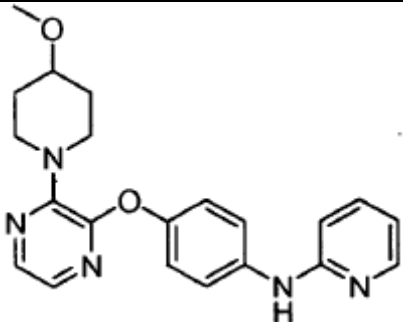
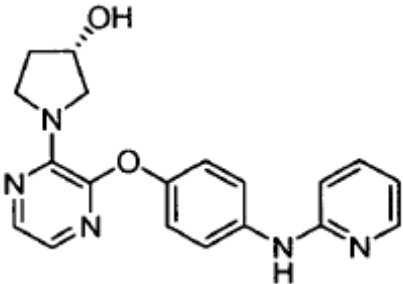
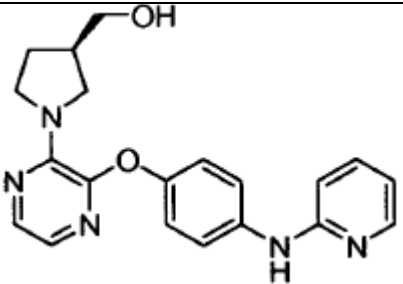
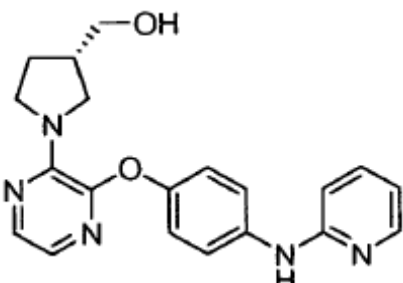
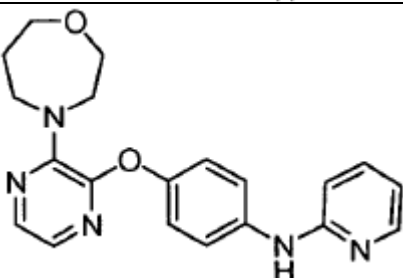
86		1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	392,1	0,015
87		N-ciclopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina	320,0	1,699
88		N-(ciclopropilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina	334,0	0,8299
89		N-etil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina	308,0	0,7997
90		N-isopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina	322,0	0,2469

91		N-bencil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	370,0	0,4889
92		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina	371,0	1,1114
93		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina	371,0	0,3083
94		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(piridin-4-ilmetil)pirazin-2-amina	371,0	0,27315
95		N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	384,0	0,1803

96		N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	385,0	0,09766
97		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)pirazin-2-amina	385,0	0,04618
98		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)pirazin-2-amina	385,0	0,04712
99		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-amina	364,0	0,791
100		N-isobutil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	336,0	0,6033

101		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-amina	350,0	0,2257
102		N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	391,1	5,323
103		4-((3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	477,1	0,2288
104		N-(2-metoxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	338,2	0,1631
105		N-(piperidin-4-ilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-amina	377,3	0,8144

106		N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	350	0,038
107		2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-ilamino)etanol	324	0,299
108		N-(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	348	0,072
109		(R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol	350	0,032
110		N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	363	0,666
111		N-(4-(3-(piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	349	0,007

112		N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	378	0,075
113		(S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol	350	0,056
114		(R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	364	0,022
115		(S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	364	0,014
116		N-(4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	364	0,02069

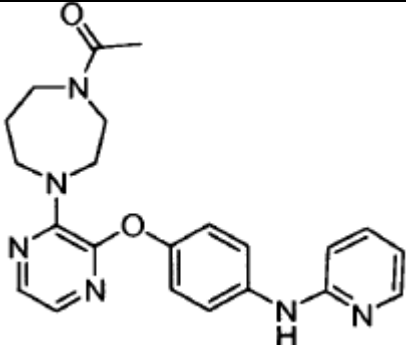
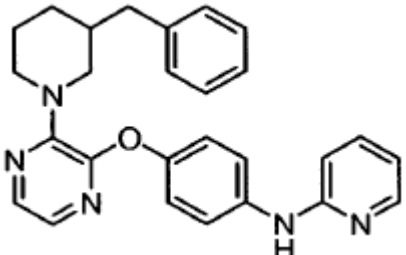
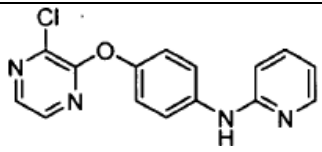
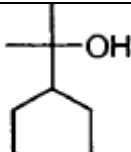
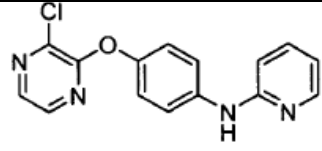
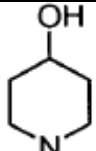
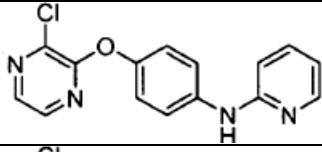
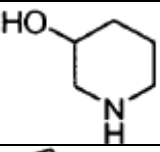
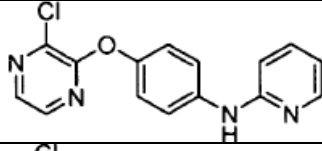
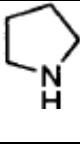
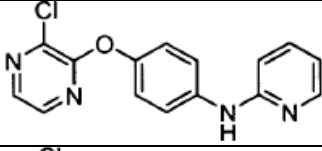
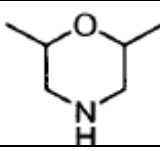
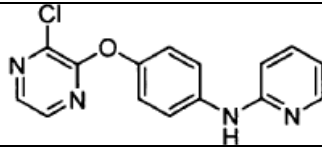
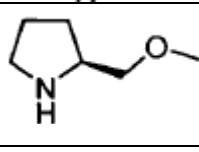
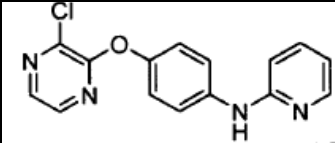
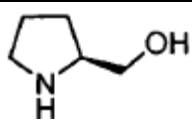
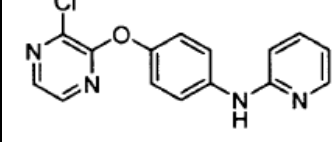
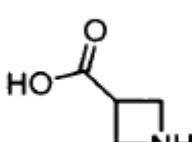
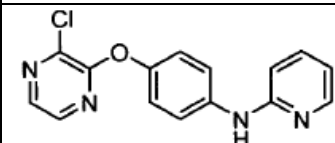
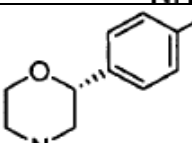
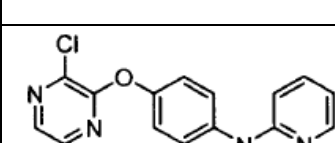
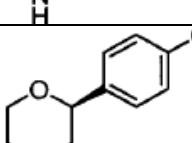
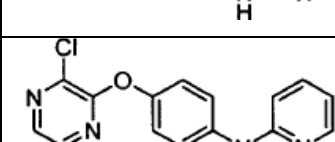
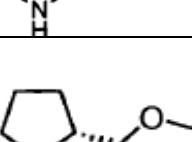
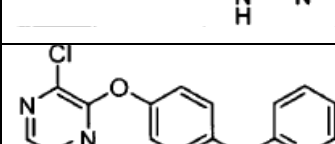
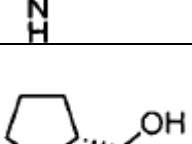
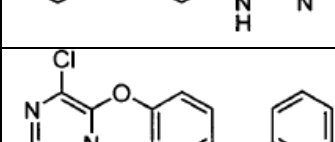
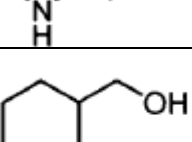
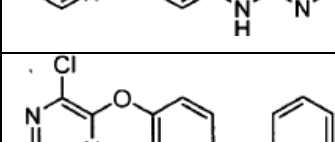
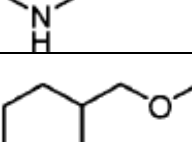
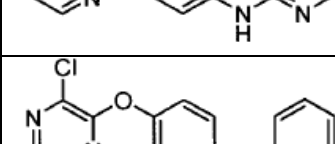
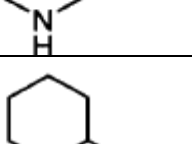
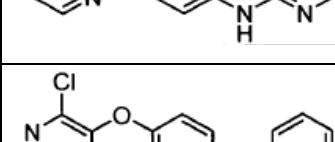
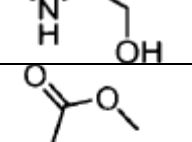
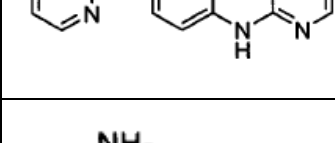
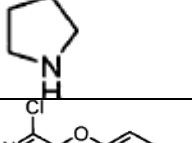
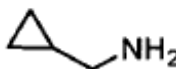
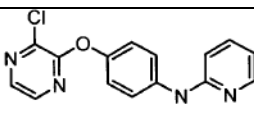
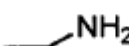
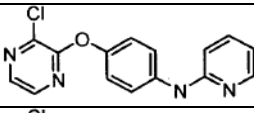
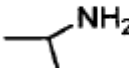
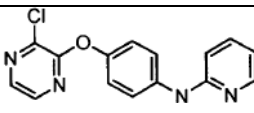
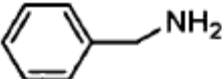
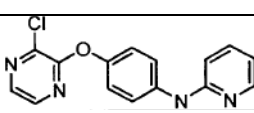
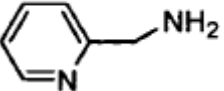
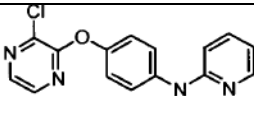
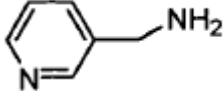
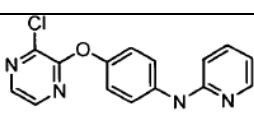
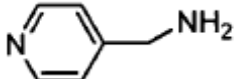
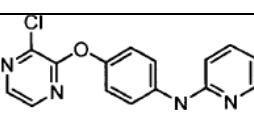
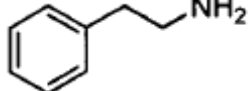
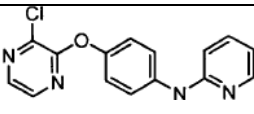
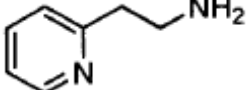
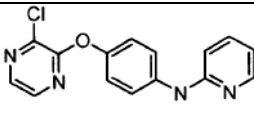
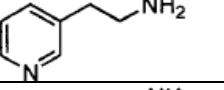
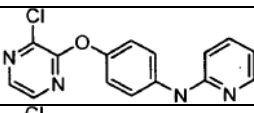
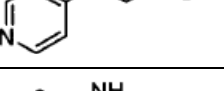
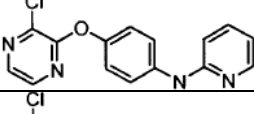
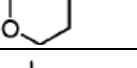
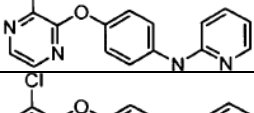
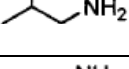
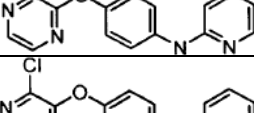
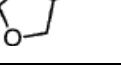
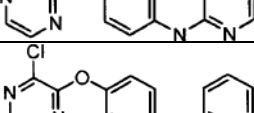
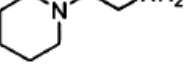
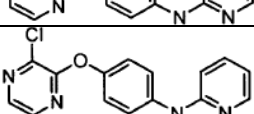
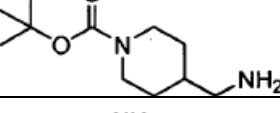
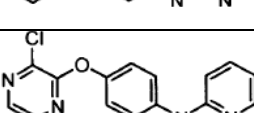
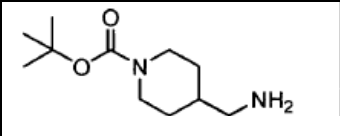
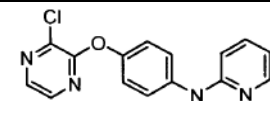
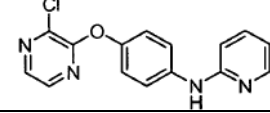
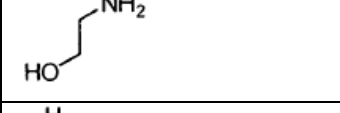
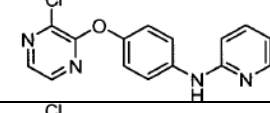
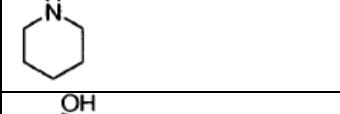
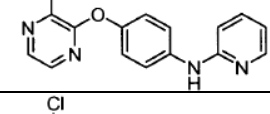
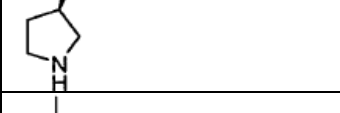
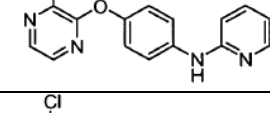
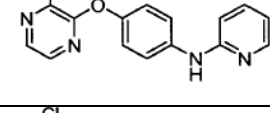
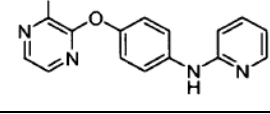
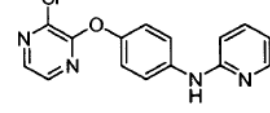
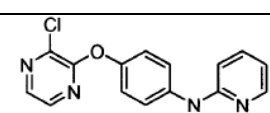
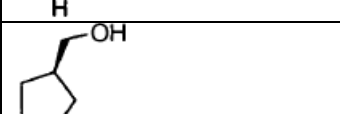
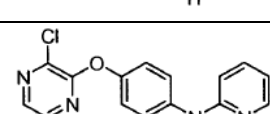
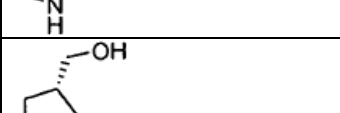
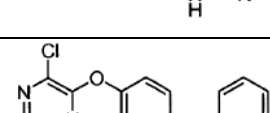
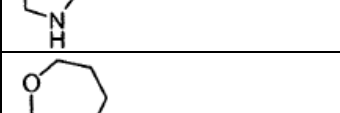
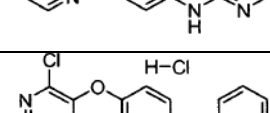
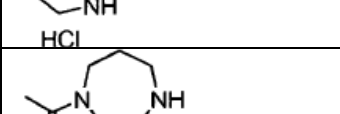
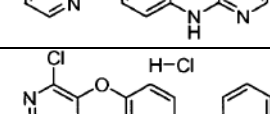
117		1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)etanona	405	0,02106
118		(rac)-N-(4-(3-(3-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	438,0	0,07499

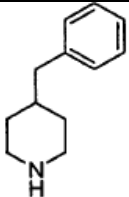
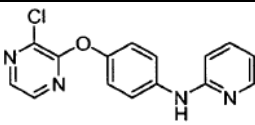
TABLA IIIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 71 A 118:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
71	5			
72	5			
73	5			
74	5			
75	5			
76	5			

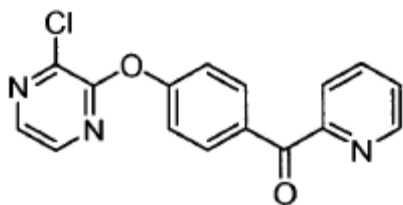
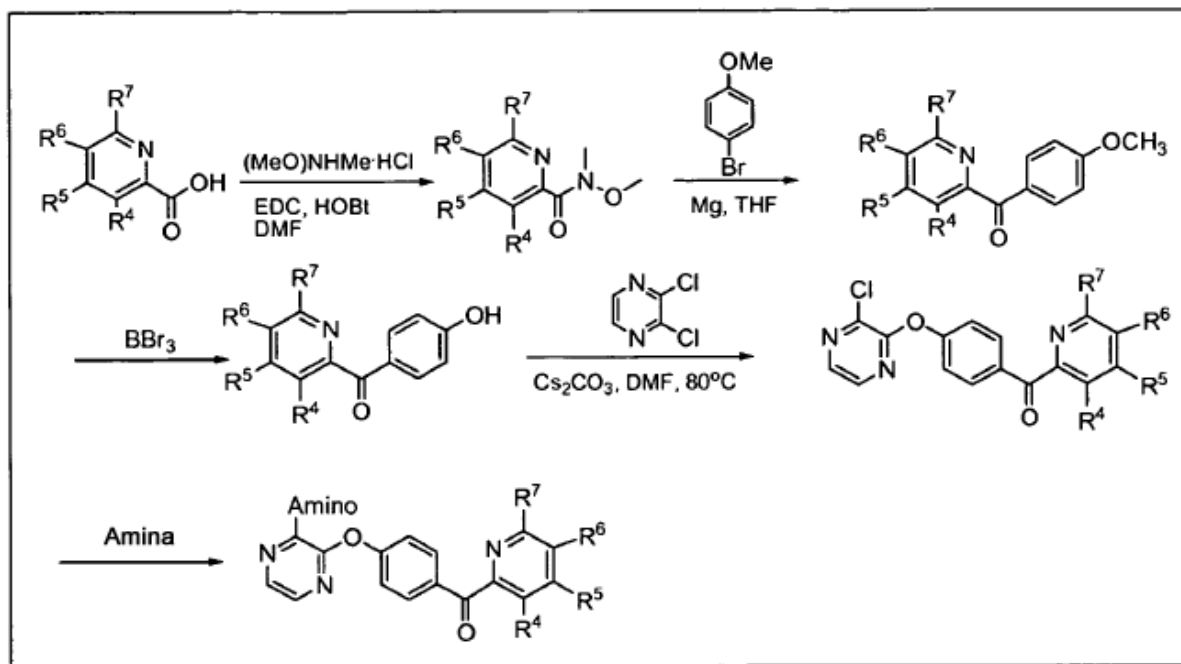
77	5			
78	5			
79	5			
80	5			
81	5			
82	5			
83	5			
84	5			
85	5			
86	5			
87	6			

88	6			
89	6			
90	6			
91	6			
92	6			
93	6			
94	6			
95	6			
96	6			
97	6			
98	6			
99	6			
100	6			
101	6			
102	6			
103	6			
104	6			

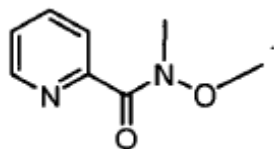
105	6			Tras la 1ª etapa de acoplamiento, se sometió la mezcla de reacción a TFA para eliminar el grupo protector Boc
106	5			Amina comercial
107	5			Amina comercial
108	5			Amina comercial
109	5			Amina comercial
110	5			Amina comercial
111	5			Amina comercial
112	5			Amina comercial
113	5			Amina comercial
114	5			Amina comercial
115	5			Amina comercial
116	5			
117	5			Purificado mediante HPLC de fase inversa; obtención de base libre

118	5			Se usó $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ como base
-----	---	---	--	--

ESQUEMA 7



EJEMPLO 119. (4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)(PIRIDIN-2-IL)METANONA

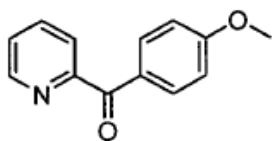


5

ETAPA 1. N-METOXI-N-METILPICOLINAMIDE

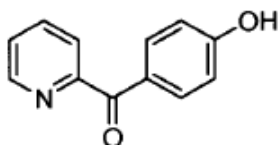
Se añadieron EDCI (2,30 g, 0,012 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,36 g, 0,009 mol) a una disolución con agitación de ácido piridin-2-carboxílico (1,0 g, 0,008 mol) en N,N-dimetilformamida (16 ml) a 0°C. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 15 min., después se añadió trietilamina seguido por la adición de clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (30 ml) y acetato de etilo (2x30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 100-200 de malla y EtOAc al 0-20%:Hexano como eluyente para obtener producto.

10



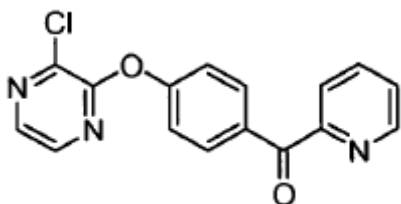
ETAPA 2. (4-METOXIFENIL)(PIRIDIN-2-IL)METANONA

- 5 A una disolución con agitación de metoxi-metil-amida del ácido piridin-2-carboxílico (10,0 g, 0,060 mol) en THF anhidro (150 ml) a -78°C se le añadió reactivo de Grignard de 4-bromoanisol (20,0 g, 0,106 mol). recién preparado Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante columna de gel de sílice de 100-200 de malla de tamaño con el EtOAc al 0-20%:Hexano como eluyente proporcionó el producto.



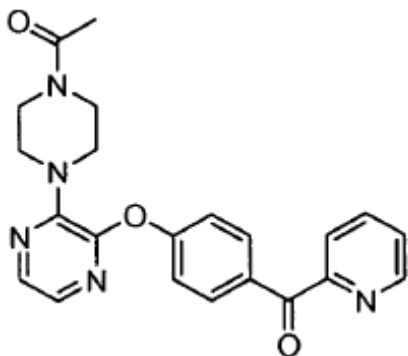
10 ETAPA 3. (4-HIDROXIFENIL)(PIRIDIN-2-IL)METANONA

- 15 A una disolución con agitación de (4-metoxi-fenil)-piridin-2-il-metanona (10,0 g, 0,046 mol) en DCM (140 ml) se le añadió lentamente tribromuro de boro (17,8 ml, 0,187 mol) a -78°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x250 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante columna de gel de sílice de 100-200 de malla de tamaño con EtOAc al 0-40%:Hexano como eluyente proporcionó el producto.



ETAPA 4. (4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)(PIRIDIN-2-IL)METANONA

- 20 A una disolución con agitación de (4-hidroxi-fenil)-piridin-2-il-metanona (2,5 g, 0,0125 mol) en DMF (35 ml) se le añadió carbonato de cesio (6,14 g, 0,0188 mol). Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos antes de la adición de 2,3-dicloropirazina (1,87 g, 0,0125 mol) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (100 ml) y acetato de etilo (2x100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto. EM (ESI, ion pos) m/z: 312 (M+1). Cl₅₀ (uM) 30.



25 EJEMPLO 120: 1-(4-(3-(4-PICOLINOILFENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)ETANONA

A un recipiente de reacción para microondas de vidrio se le añadieron (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona (0,2505 g, 0,804 mmol) y 1-acetilpiperazina (0,412 g, 3,21 mmol) en DMSO (2,68 ml) a 80°C para agitar. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y salmuera y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el

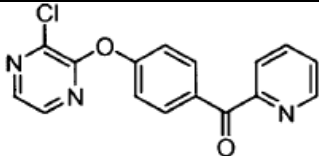
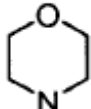
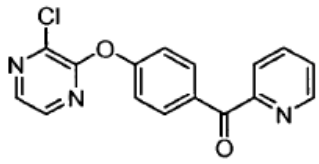
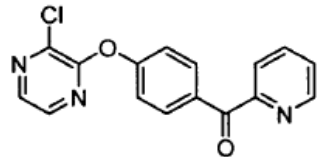
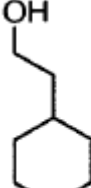
producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 1-(4-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona. EM (ESI, ion pos) m/z: 404,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 3,498.

TABLA IVA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 121 A 124:

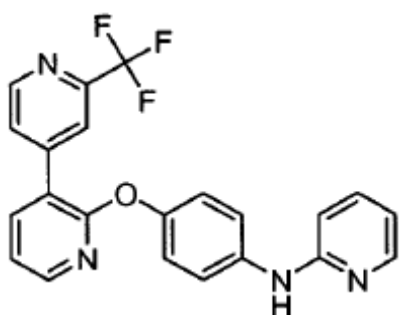
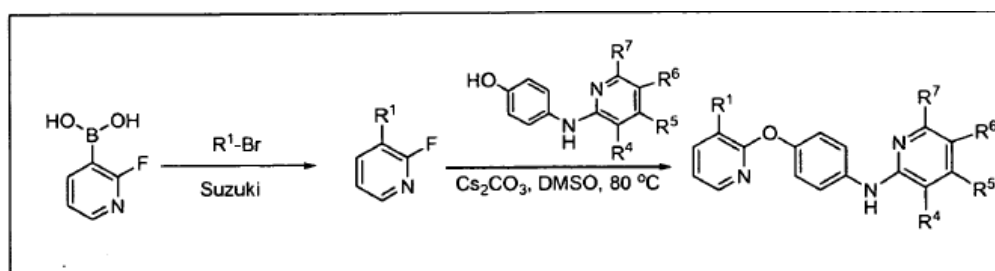
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
121		(S)-4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil(piridin-2-il)metanona	391,1	0,1161
122		4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil(piridin-2-il)metanona	363	2,5
123		1-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	386,1	0,2239
124		4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil(piridin-2-il)metanona	406,1	3,009

TABLA IVB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 121 A 124:

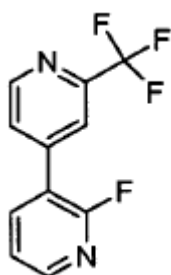
Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
121	7			

122	7			
123	7			
124	7			

ESQUEMA 8



EJEMPLO 125. N-(4-(2'-(TRIFLUOROMETIL)-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

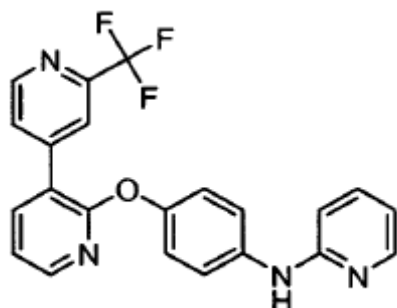


5

ETAPA 1. 2-FLUORO-2'-(TRIFLUOROMETIL)-3,4'-BIPIRIDINA

Se calentó una mezcla de ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,748 g, 5,3 mmol), 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina

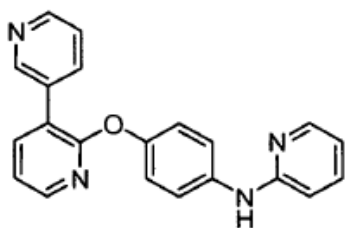
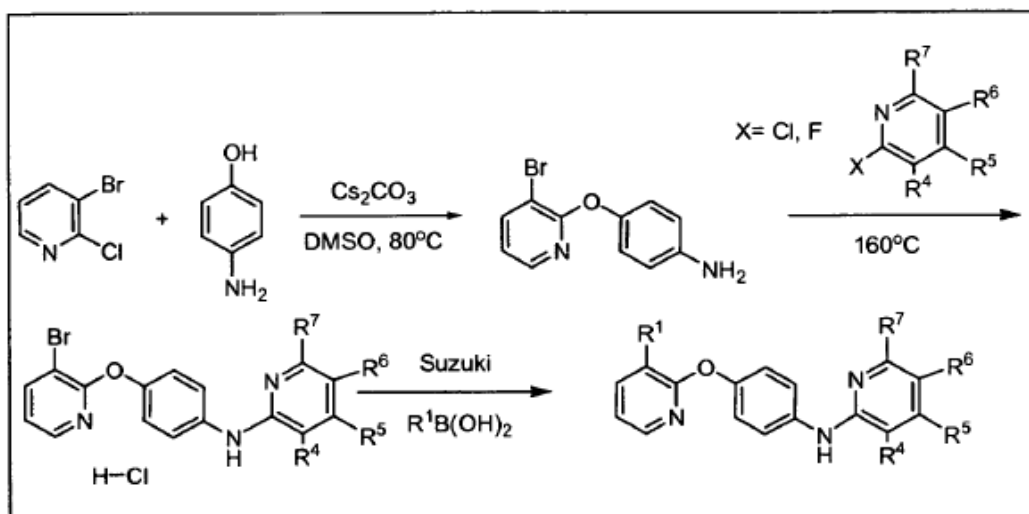
(1,00 g, 4,4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,155 g, 0,22 mmol) y carbonato de sodio (0,797 g, 13,3 mmol) en DME (6,5 ml), etanol (1,9 ml) y agua (0,47 ml) hasta 95°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos = 0 $\rightarrow$ 20%) para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 243 (M+1).



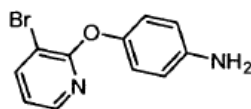
ETAPA 2. N-(4-(2'-(TRIFLUOROMETIL)-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se calentó una mezcla de 2-fluoro-2'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina (200 mg, 0,83 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (185 mg, 0,99 mmol) y carbonato de cesio (323 mg, 0,99 mmol) en DMSO (3,3 ml) hasta 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O y se filtró. Se lavaron los sólidos con H_2O y se secaron al aire. Se suspendieron los sólidos en NaHCO_3 ac. sat. y se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos = 0 $\rightarrow$ 40%) para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 409 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,022.

ESQUEMA 9

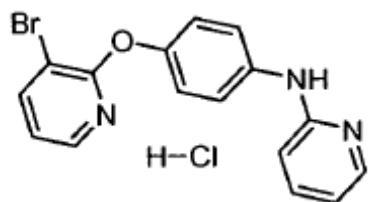


EJEMPLO 126: N-(4-(3,3'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



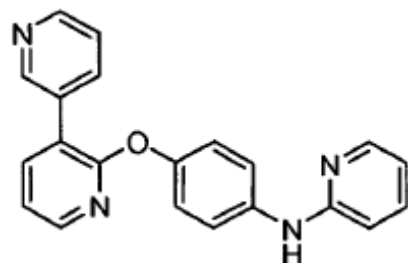
ETAPA 1. 4-(3-BROMOPIRIDIN-2-ILOXI)ANILINA

Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (75,50 g, 392,3 mmol), 4-aminofenol (51,46 g, 471,6 mmol) y carbonato de cesio (256,80 g, 788,2 mmol) en DMSO (400 ml) a 80°C durante la noche. Se enfrió la reacción (0°C) y se diluyó con agua. Tras agitar durante 30 min. se filtró la mezcla y se repartió el sólido entre EtOAc al 50%/hexano (1 l) y agua (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (3x300 ml) y con salmuera (1x200 ml) después se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración a vacío dieron un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ion pos) m/z: 264,9, 266,9 [M+1].



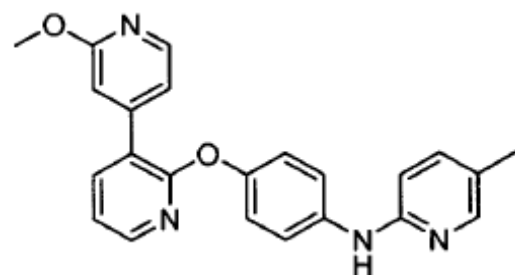
ETAPA 2. CLORHIDRATO DE N-(4-(3-BROMOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se selló de manera limpia una mezcla de 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)anilina (50,01 g, 188,6 mmol) y 2-cloropiridina (22,50 ml, 238,8 mmol, Aldrich) en un matraz de tapón de rosca de 350 ml y se calentó a 160°C durante 3,5 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó sobre Et₂O durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con Et₂O y se secó a vacío para dar un sólido amorfo de color gris. EM (ESI, ion pos) m/z: 341,9, 343,9 [M+1]. Cl₅₀ de PDE10 (uM) 0,96.

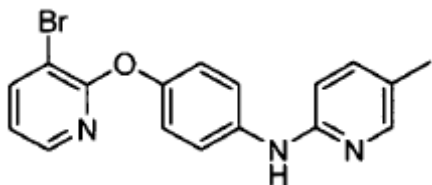


ETAPA 3. N-(4-(3,3'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se selló una mezcla de clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,257 g, 0,68 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,115 g, 0,94 mmol), carbonato de sodio anhidro (0,358 g, 3,4 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,045 g, 0,064 mmol) en DME:H₂O:EtOH 6:3:2 bajo argón en un tubo para microondas y se calentó a 145°C durante 15 min. en el microondas (Emrys de Personal Chemistry). Se filtró la reacción y se repartió el filtrado entre EtOAc/salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se evaporaron las fases orgánicas combinadas sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida [Isco, (40 gramos)] eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ (0:1 → 3:97) para dar un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 341,1 [M+1]. Cl₅₀ (uM) 0,002612.

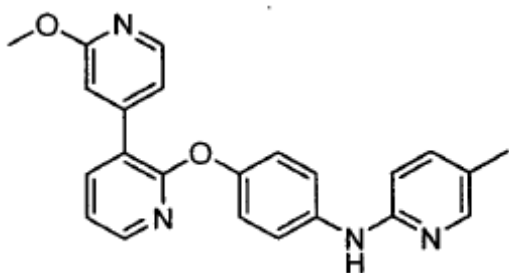


EJEMPLO 127: N-(4-(2'-METOXI-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1: N-(4-(3-BROMOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

5 A un recipiente de presión se le añadieron 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)anilina (7,23 g, 27,3 mmol) y 2-fluoro-5-metilpiridina (3,03 ml, 27,2 mmol) en NMP (13,61 ml) para agitar a 170°C. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina.



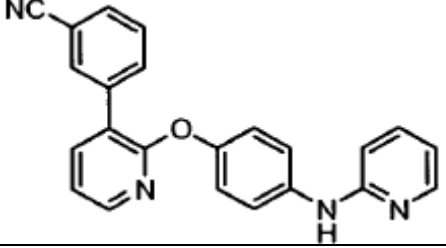
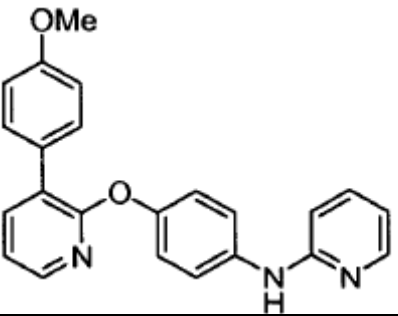
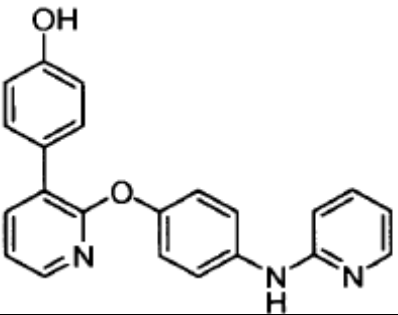
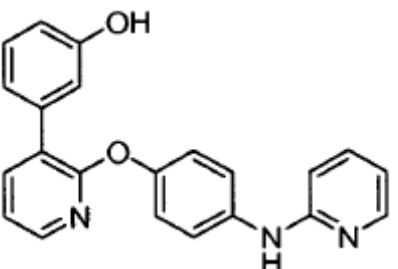
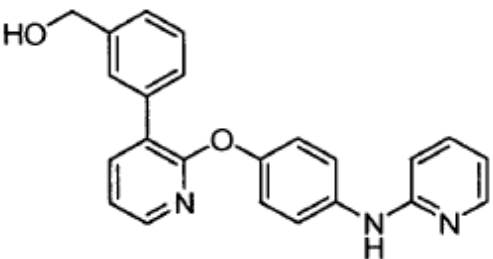
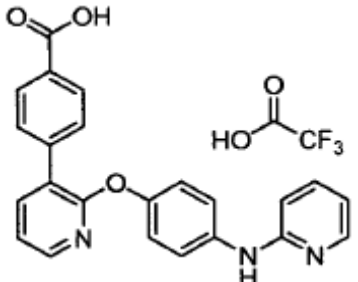
ETAPA 2: N-(4-(2'-METOXI-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

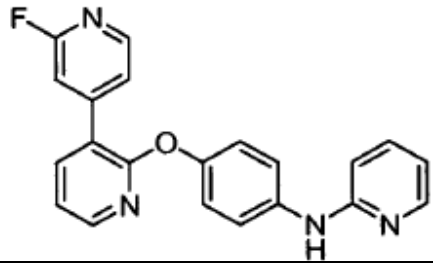
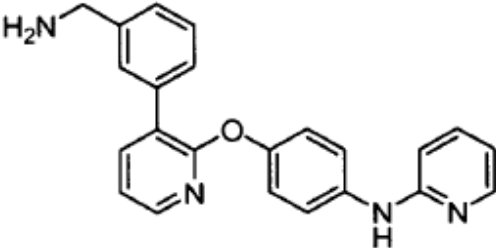
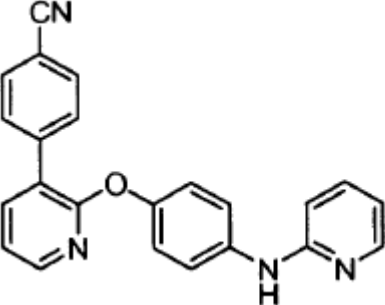
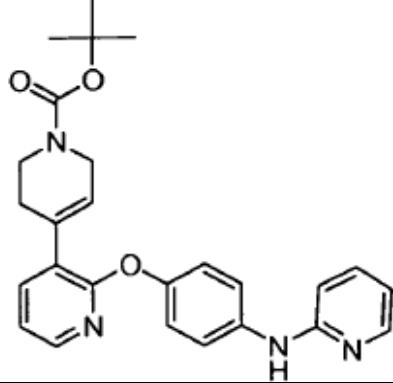
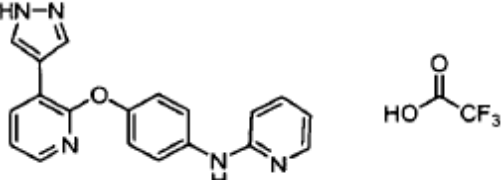
10 A un vial para microondas de vidrio se le añadieron N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (0,2017 g, 0,566 mmol), ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico, trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,032 g, 0,045 mmol) y carbonato de sodio (0,300 g, 2,83 mmol) en DME (0,906 ml) y agua (0,226 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Initiator de Biotage a 100°C durante 30 min. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 356 (M+1). Cl₅₀ (uM)

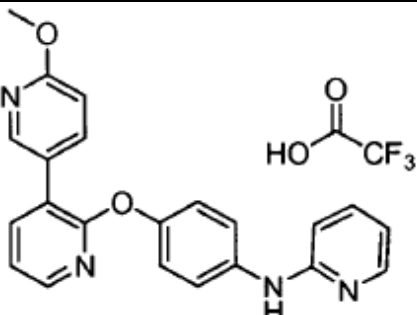
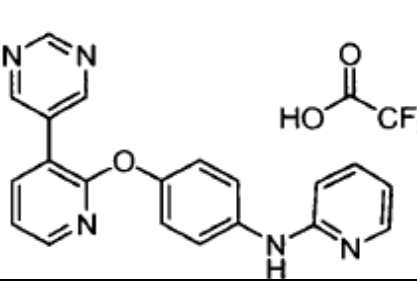
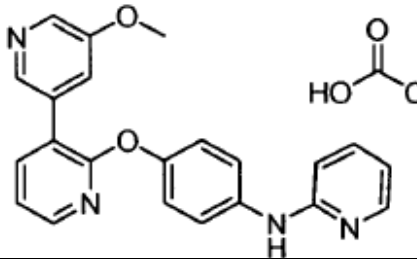
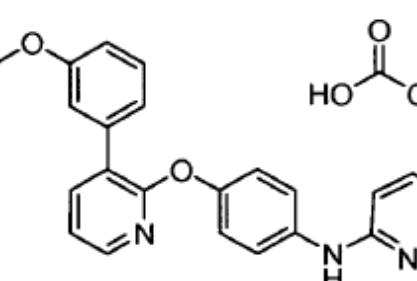
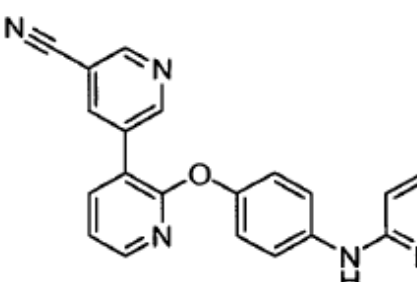
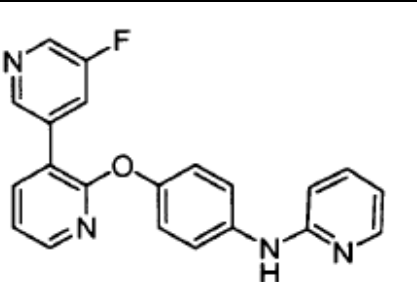
15 0,003548.

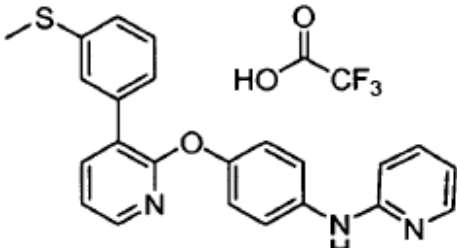
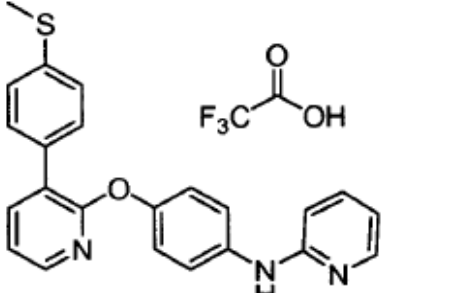
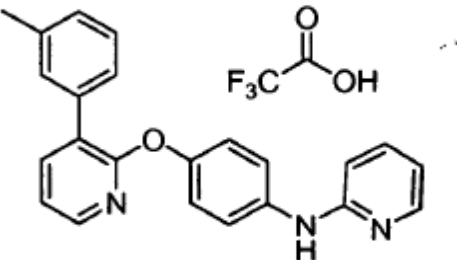
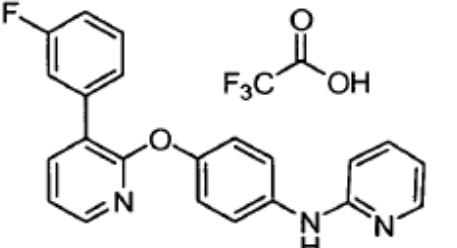
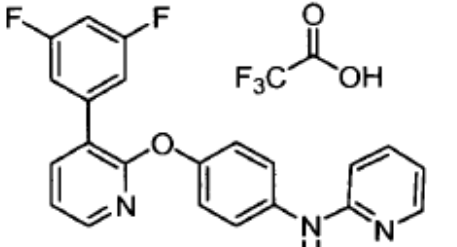
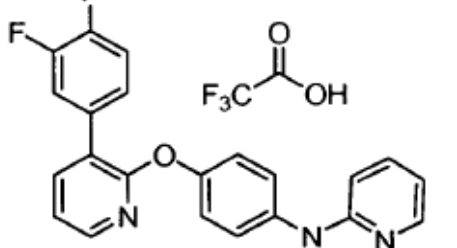
TABLA VA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 128 A 169:

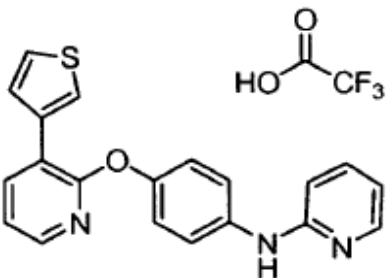
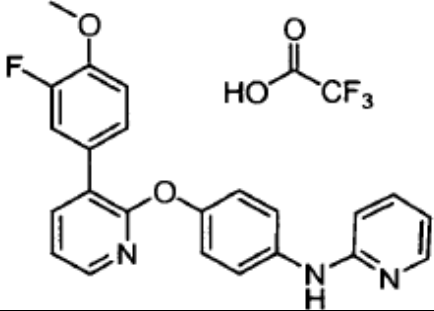
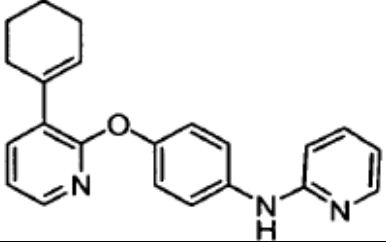
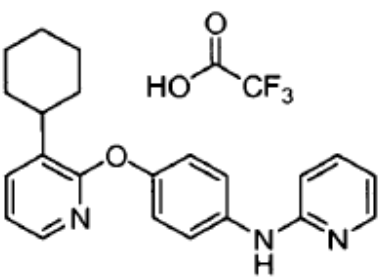
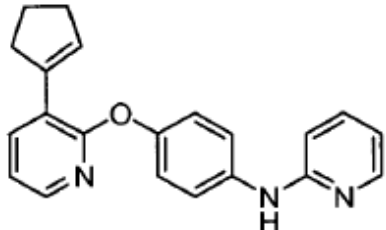
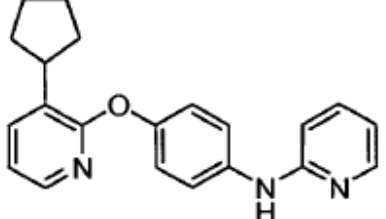
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
128		N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371,1	0,00539
129		N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371,1	0,007393

130		3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo	365	0,012859
131		N-(4-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	370	0,02651
132		4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol	356	0,012095
133		3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol	356	0,007529
134		(3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenil)metanol	370	0,02389
135		2,2,2-trifluoroacetato del ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzoico	384	0,004944

136		N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	359	0,008696
137		N-(4-(3-(aminometil)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	369	0,04
138		4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo	365	0,01472
139		4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	445	0,028
140		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	330	0,04093

141		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371	0,02194
142		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(pirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	342	0,005914
143		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371	0,01312
144		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(3-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	370	0,06401
145		2'-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo	366	0,014215
146		N-(4-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	359	0,005012

147		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	386	0,05641
148		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	386	0,2216
149		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-m-tolilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	354	0,1057
150		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(3-fluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	358	0,06648
151		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(3,5-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	376	0,1219
152		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	376	0,1034

153		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(tiofen-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	346	0,1103
154		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	388	0,04711
155		N-(4-(3-ciclohexenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	344	0,05578
156		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-ciclohexil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	346	0,03646
157		N-(4-(3-ciclopentenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	330	0,3047
158		N-(4-(3-ciclopentil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	332,0	0,05528

159		3-fluoro-N-(4-(2'-metoksi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	389,1	0,01072
160		3-fluoro-N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	377	0,0139
161		N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	390	0,001
162		5-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	356	0,008
163		N-(4-(3-(quinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	390	0,003
164		N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	393	0,009
165		N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371	0,005

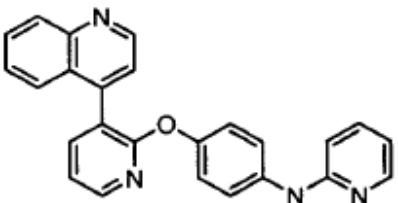
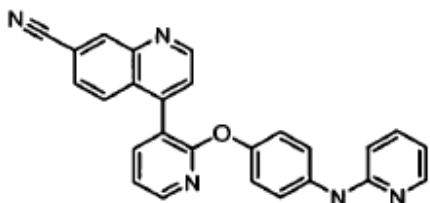
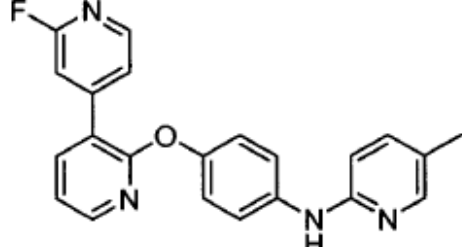
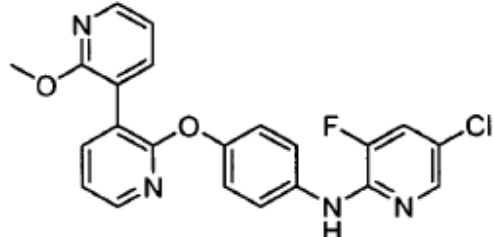
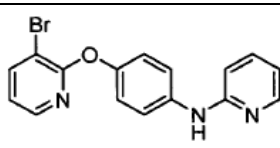
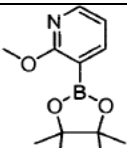
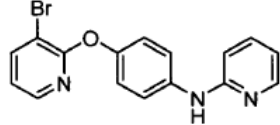
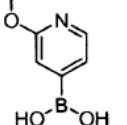
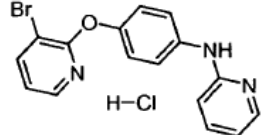
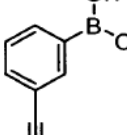
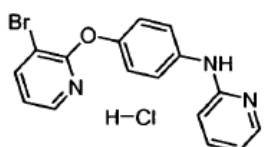
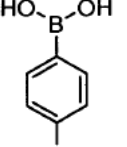
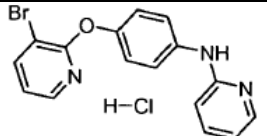
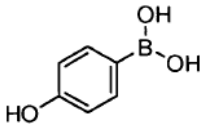
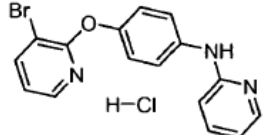
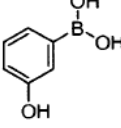
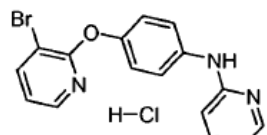
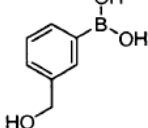
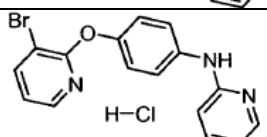
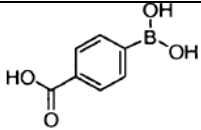
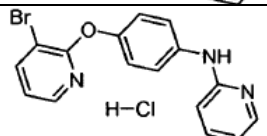
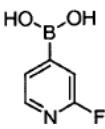
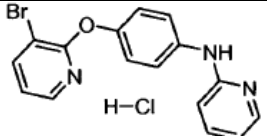
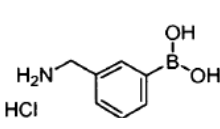
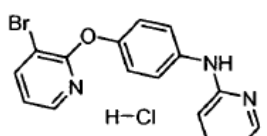
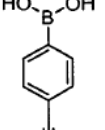
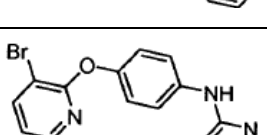
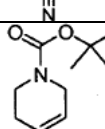
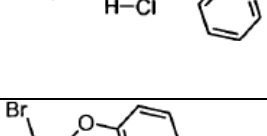
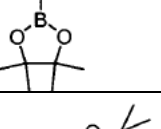
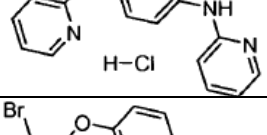
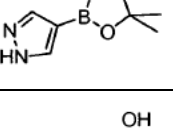
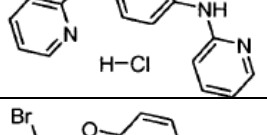
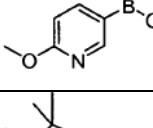
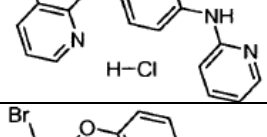
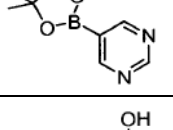
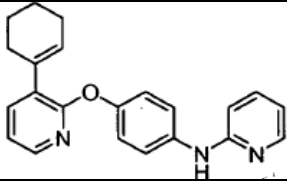
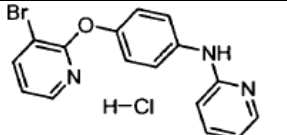
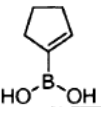
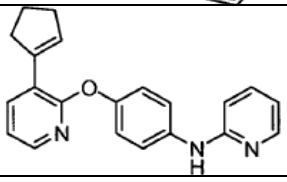
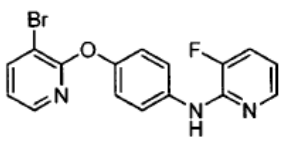
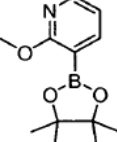
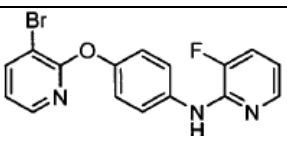
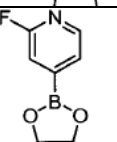
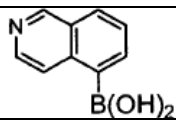
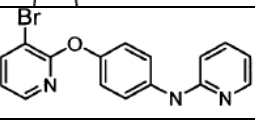
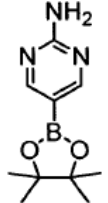
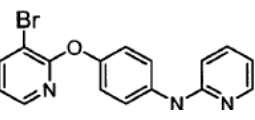
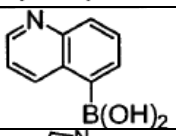
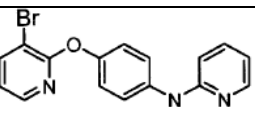
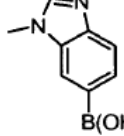
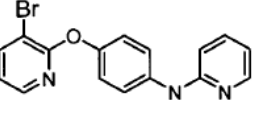
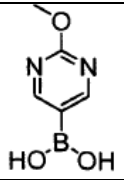
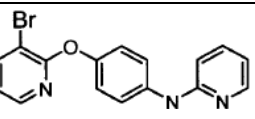
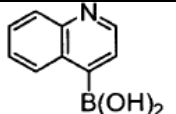
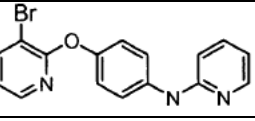
166		N-(4-(3-(quinolin-4-yl)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	390	0,003
167		4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo	415	0,002
168		N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina	373,1	0,001422
169		5-cloro-3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	395	0,01578

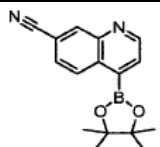
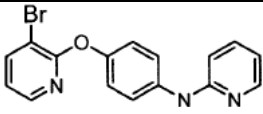
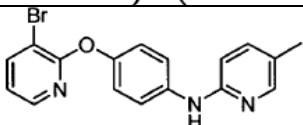
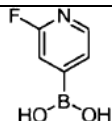
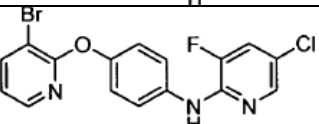
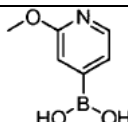
TABLA VB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 128 A 169:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
128	9			
129	9			
130	9			
131	9			

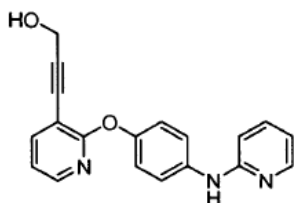
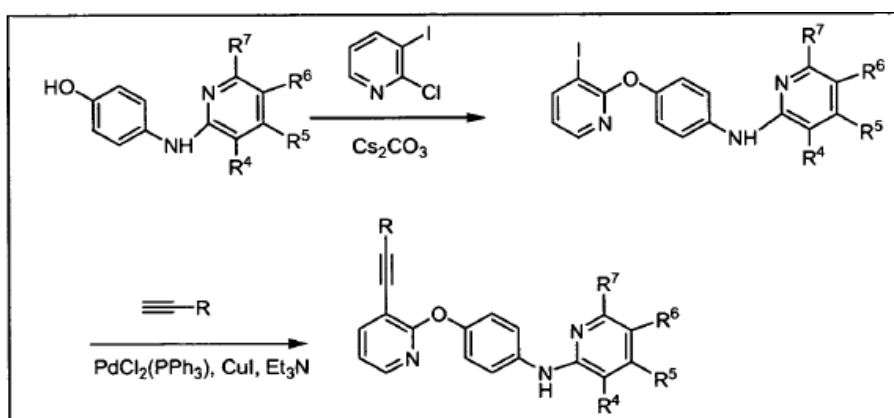
132	9			
133	9			
134	9			
135	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
136	9			
137	9			
138	9			
139	9			
140	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
141	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
142	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
143	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa

144	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
145	9			
146	9			
147	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
148	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
149	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
150	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
151	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
152	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
153	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
154	9			Purificado mediante HPLC de fase inversa
155	9			

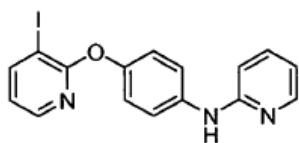
156				Calentado a 40°C durante 8 h, después a ta durante la noche; purificación mediante HPLC de fase inversa
157	9			
158			H_2	
159	9			
160	9			
161	9			Ninguna
162	9			Ninguna
163	9			Ninguna
164	9			Ninguna
165	9			Ninguna
166	9			Ninguna

167	9			Ninguna
168	9			
169	9			

ESQUEMA 10



EJEMPLO 170: 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PROP-2-IN-1-OL



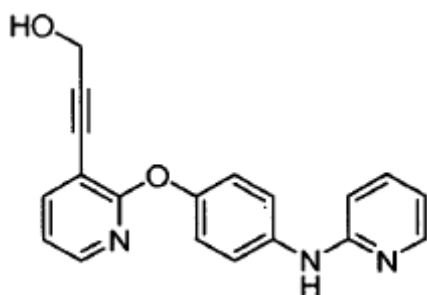
5

ETAPA 1. N-(4-(3-YODOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 2-cloro-3-yodopiridina (5,32 g, 22,22 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (4,96 g, 26,6 mmol) y carbonato de cesio (11,27 g, 34,6 mmol) en DMSO (100 ml) y se calentó la reacción a 80°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta ta y se vertió en agua (400 ml). Se extrajo la disolución con EtOAc (4x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró la disolución, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco, (330 gramos)) eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ (0:1 → 1:19). Se disolvió el material en MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (Isco (330 gramos)) eluyendo con EtOAc:hexanos (0:1 → 3:1) para dar un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 389,9. Cl₅₀ (uM)=0,2284.

10

15



ETAPA 2. 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PROP-2-IN-1-OL

5 Se agitó una mezcla de N-(4-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,300 g, 0,771 mmol), yoduro de cobre (I) (3,91 μ l, 0,116 mmol), trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,034 g, 0,048 mmol), trietilamina (0,800 ml, 5,74 mmol) y alcohol propargílico (0,150 ml, 2,54 mmol) en THF (5 ml) a TA bajo una atmósfera de argón durante 3,5 h. Se evaporó la reacción sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco, (60 gramos)) eluyendo con NH_3 2 M en $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0:1 $\rightarrow$ 3:97). Se agitó el material sobre MeOH, se filtró y se secó a vacío para dar un sólido cristalino de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 318,0. Cl_{50} (μM)=0,2612.

TABLA VIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 171 A 174:

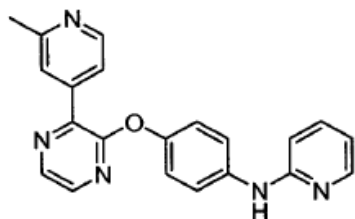
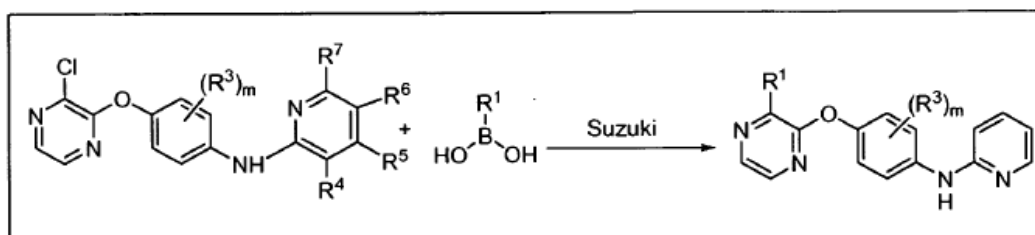
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl_{50} de PDE10 (μM)
171		N-(4-(3-(3-metoxiprop-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	332	0,1653
172		N-(4-(3-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	330	1,454
173		2,2,2-trifluoroacetato de 2-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol	346	1,244

174		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(2-((4-(2-(2,2,2-trifluoroacetoxy)phenyl)pyridin-3-yl)but-3-yn-2-yl)pyridin-2-yl)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol	332	0,6077
-----	--	--	-----	--------

TABLA VIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 171 A 174:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
171	10			Purificado mediante HPLC de fase inversa; obtención de base libre
172	10			Purificado mediante HPLC de fase inversa; obtención de base libre
173	10			Purificado mediante HPLC de fase inversa
174	10			Purificado mediante HPLC de fase inversa

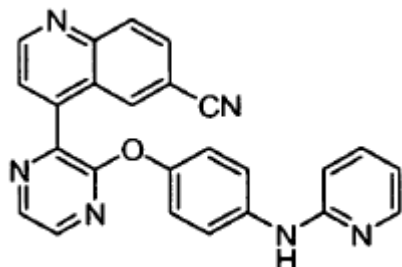
ESQUEMA 11



5 EJEMPLO 175: N-(4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

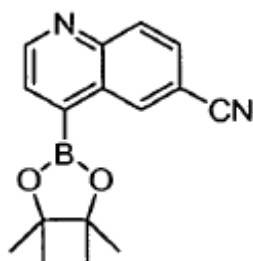
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,2890 g, 0,967 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (0,1684 g, 1,20 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)

(0,0355 g, 0,0484 mmol) en DME. Se añadió una disolución acuosa de carbonato de cesio (0,213 ml, 2,61 mmol) y se llevó la temperatura hasta 80°C para agitar durante la noche. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 356,1. Cl₅₀ (uM)=0,033.



5

EJEMPLO 176: N-(4-(3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

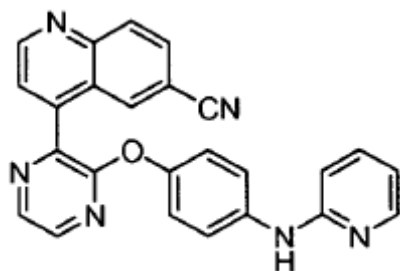


ETAPA 1. 4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)QUINOLIN-6-CARBONITRILLO

Se burbujeó una suspensión de 4-cloroquinolin-7-carbonitrilo (725 mg, 3,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (1074 mg, 4,23 mmol), PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (157 mg, 0,192 mmol) y acetato de potasio (943 mg, 9,61 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con argón durante 5 minutos, después se calentó hasta 125°C en un vial apropiadamente sellado durante 40 minutos. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ al 5% (15 ml). Entonces se secó sobre MgSO₄ la fase orgánica separada, se concentró a presión reducida, entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo productos con EtOAc al 20> 60%/Hex para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión positivo) m/z:199,1 (M+1) para ácido borónico.

10

15



ETAPA 2. N-(4-(3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

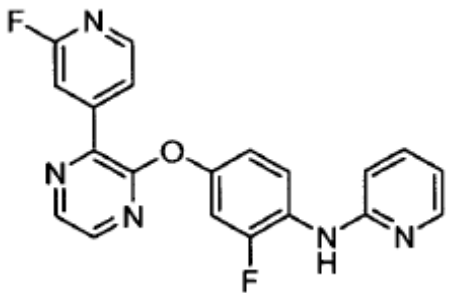
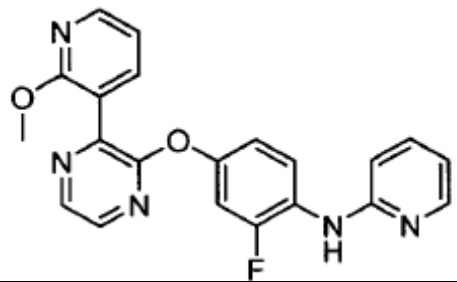
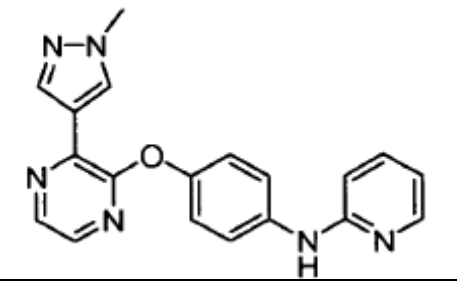
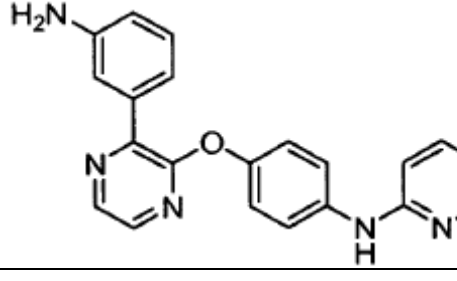
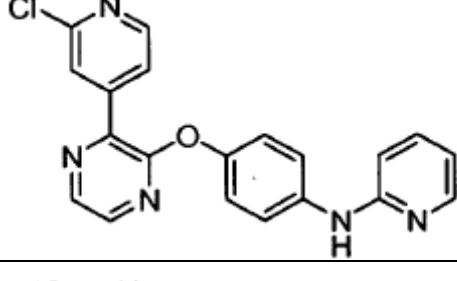
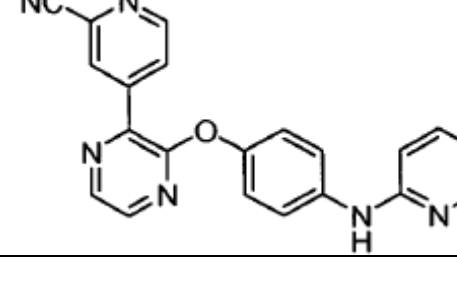
Se burbujeó una suspensión de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (300 mg, 1,004 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-6-carbonitrilo (563 mg, 2,009 mmol), PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (82 mg, 0,100 mmol), carbonato de sodio (532 mg, 5,02 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml) con argón durante 5 min. después se calentó hasta 95°C durante 30 minutos. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ al 5% (30 ml). Entonces se secó sobre MgSO₄ la fase orgánica separada, se concentró sobre sílice seca (10 g) a presión reducida, entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con el 2,0-3,5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión positivo) m/z: 417,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,0038.

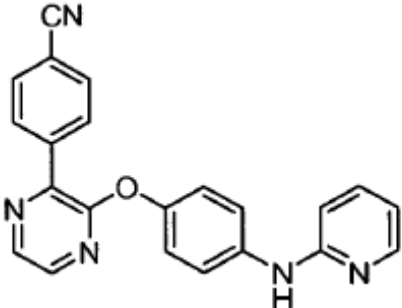
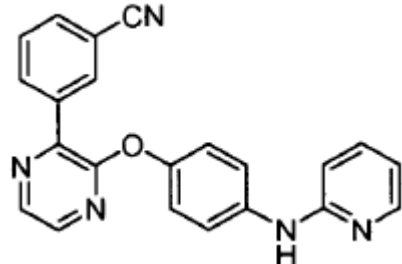
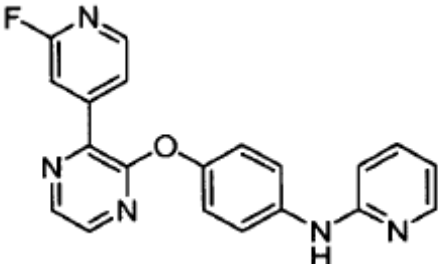
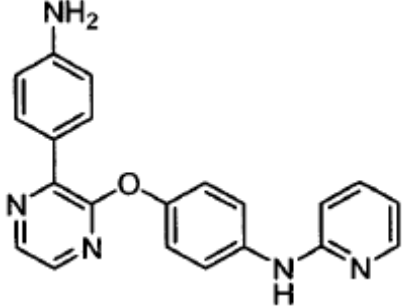
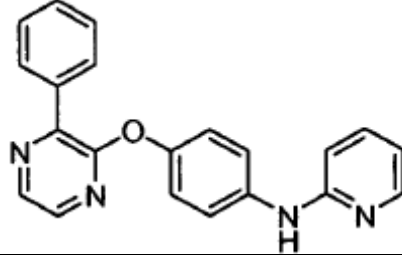
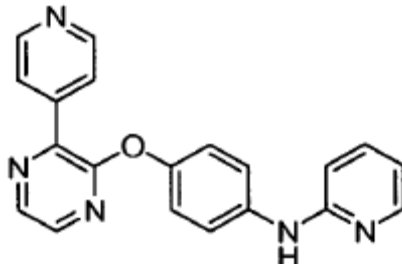
20

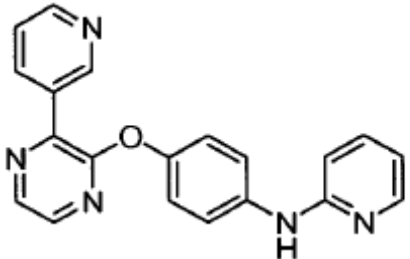
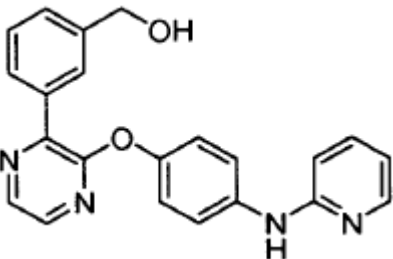
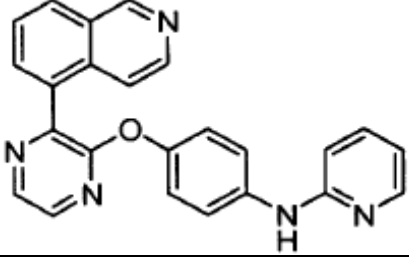
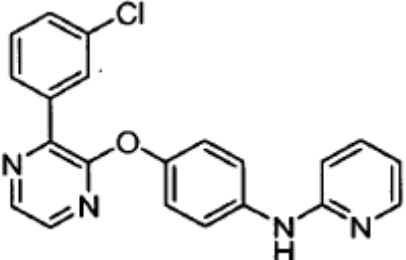
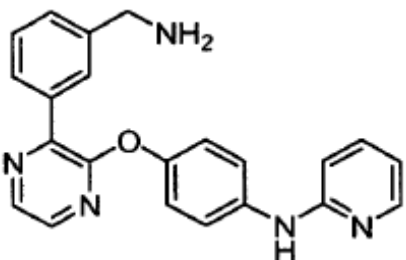
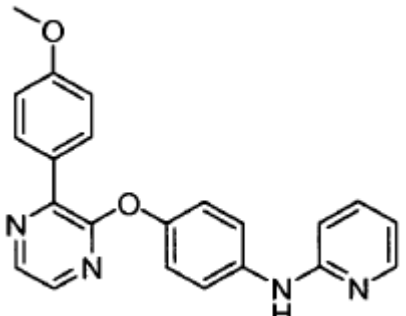
25

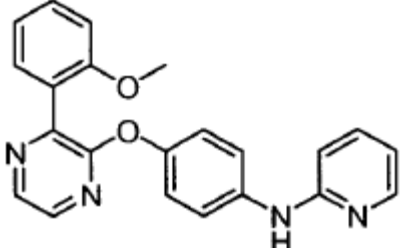
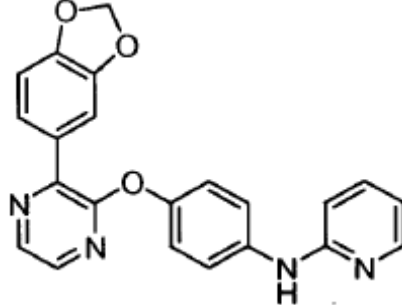
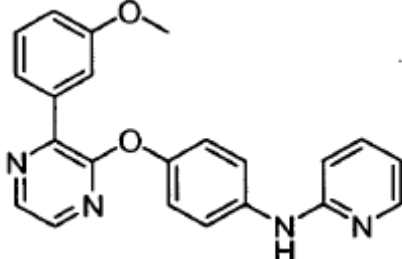
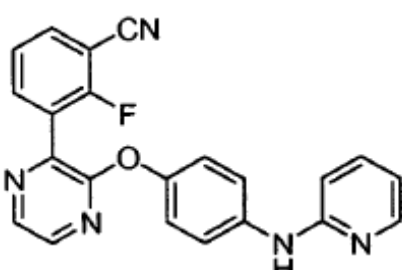
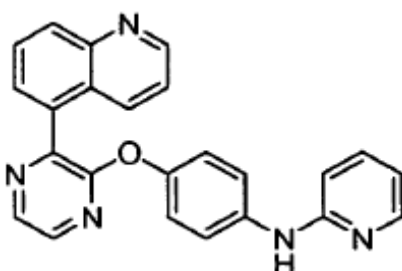
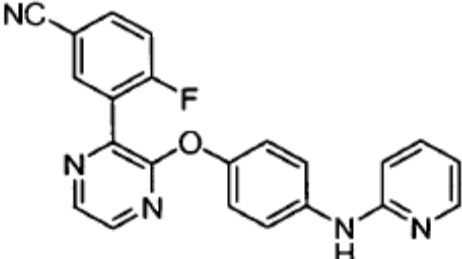
TABLA VIIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 177 A 214:

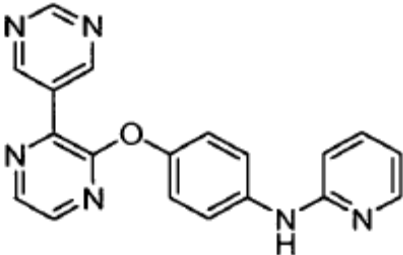
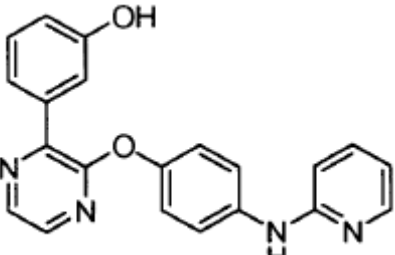
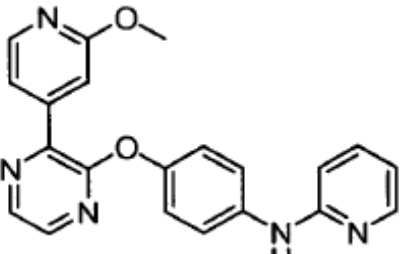
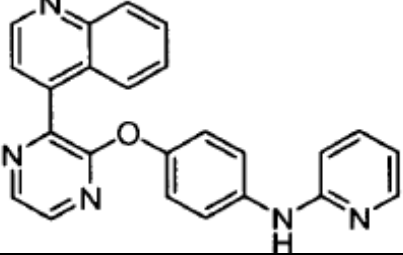
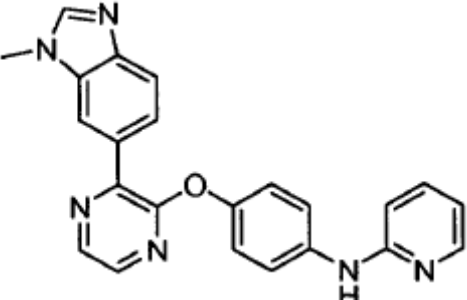
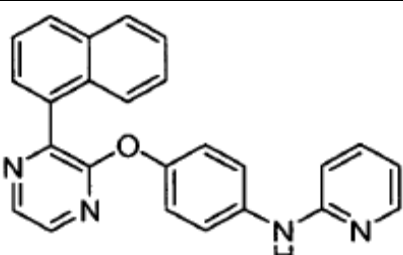
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
---------	--------------------------	----------------------	----	--------------------------------

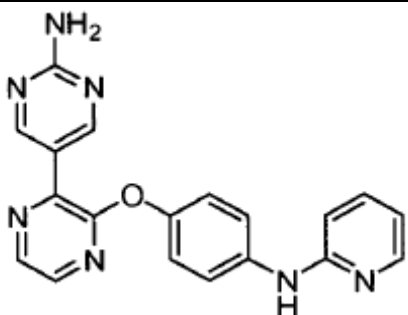
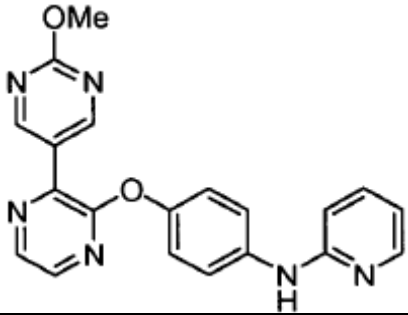
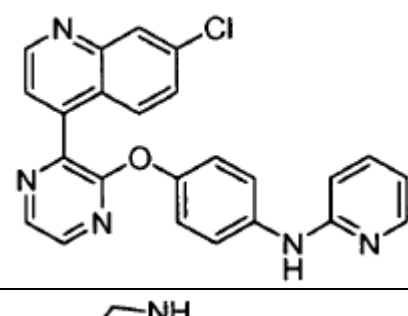
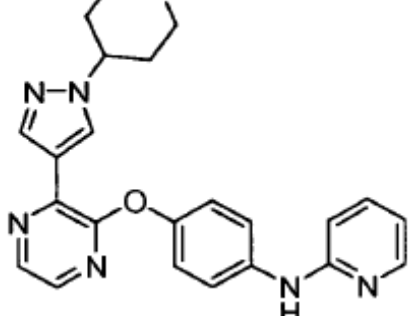
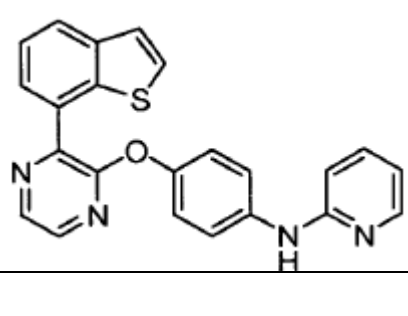
177		N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	378	0,1424
178		N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	390	0,003418
179		N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	345	0,019
180		N-(4-(3-(3-aminofeniloxi)fenil)piridina	356	0,066
181		N-(4-(3-(2-cloropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	376	0,016
182		4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo	367	0,016

183		4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	366	0,022
184		3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	366	0,008
185		N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloksi)fenil)piridin-2-amina	360	0,027
186		N-(4-(3-(4-aminofenil)pirazin-2-iloksi)fenil)piridin-2-amina	356	0,015
187		N-(4-(3-fenilpirazin-2-iloksi)fenil)piridin-2-amina	341	0,032
188		N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloksi)fenil)piridin-2-amina	342	0,005

189		N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	342	0,007
190		(3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)fenil)metanol	371	0,018
191		N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	392	0,002
192		N-(4-(3-(3-clorofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	375	0,13
193		N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	370	
194		N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	371	

195		N-(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina	371	
196		N-(4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirazin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina	385	
197		N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina	371	
198		2-fluoro-2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	384	
199		N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina	392	
200		4-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	384	

201		N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	343	
202		3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)fenol	357	
203		N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	372	
204		N-(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	392	
205		N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	395	0,0039
206		N-(4-(3-(naftalen-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	391	0,096

207		5-(3-(4-(pyridin-2-ylamino)phenoxy)pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-amina	358	0,007
208		N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	373	0,020
209		N-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	426	0,012
210		N-(4-(3-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	414	0,023
211		N-(4-(3-(benzo[b]tiofen-7-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	397	0,520

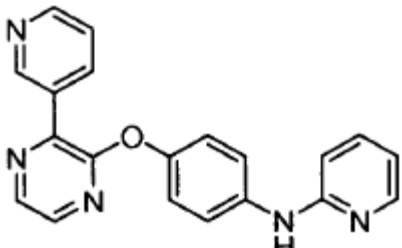
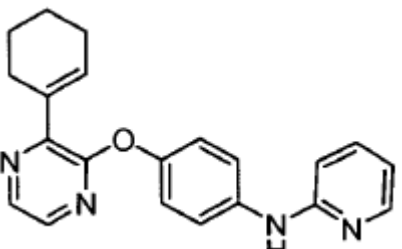
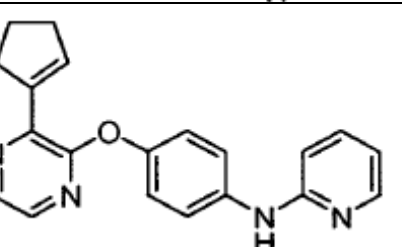
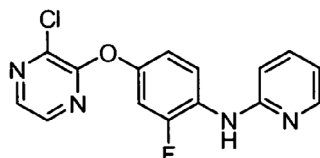
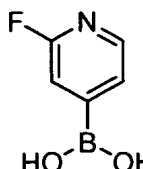
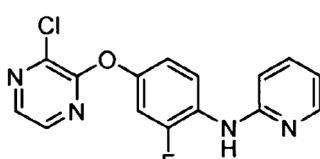
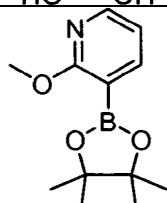
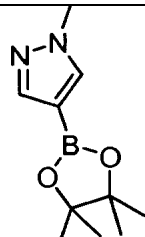
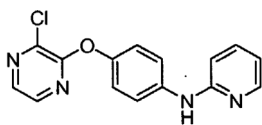
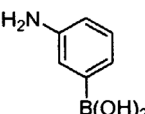
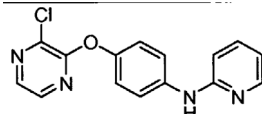
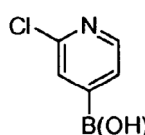
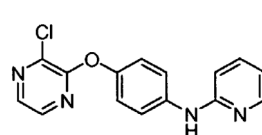
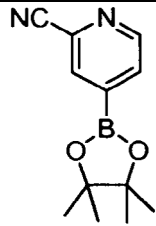
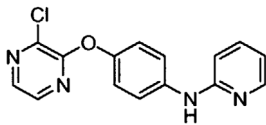
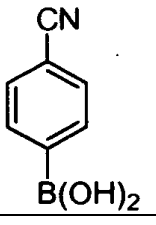
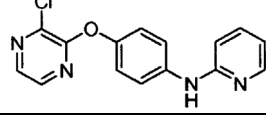
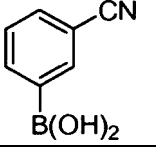
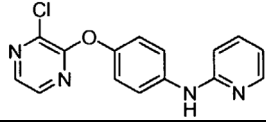
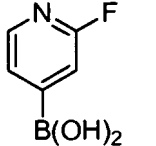
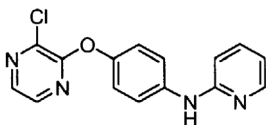
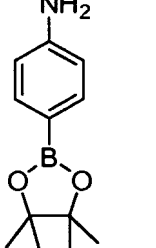
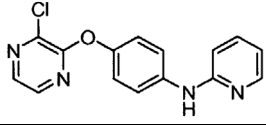
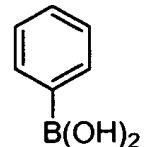
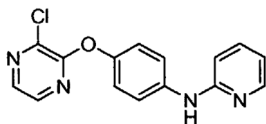
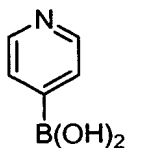
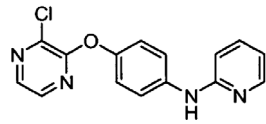
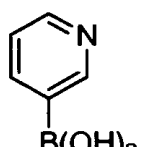
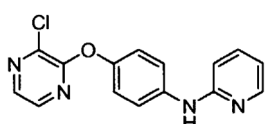
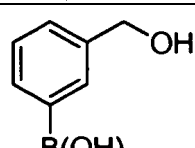
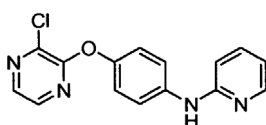
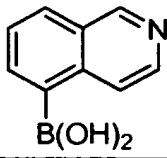
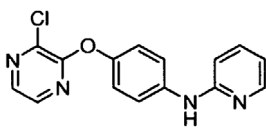
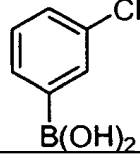
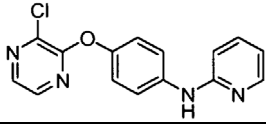
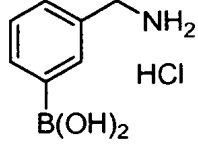
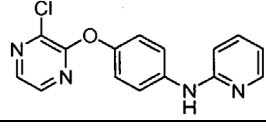
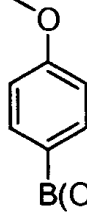
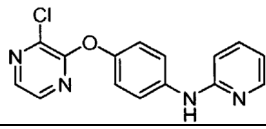
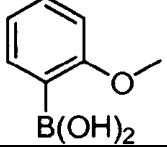
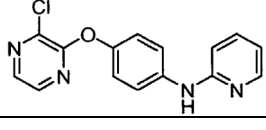
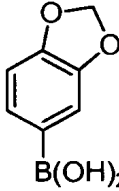
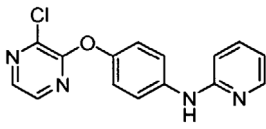
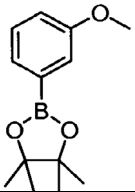
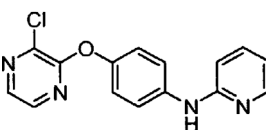
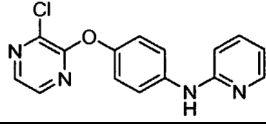
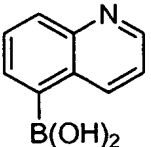
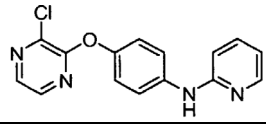
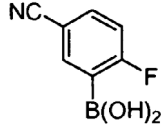
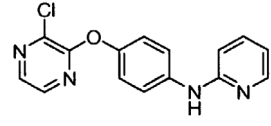
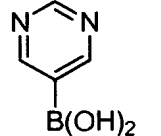
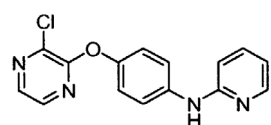
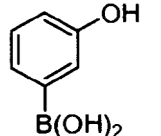
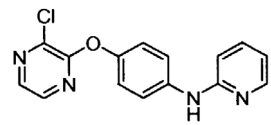
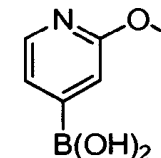
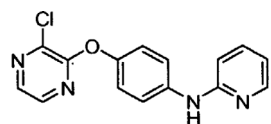
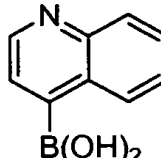
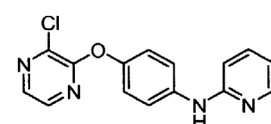
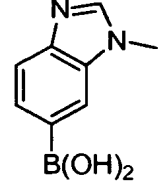
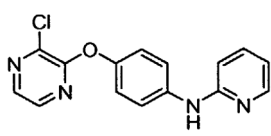
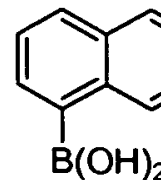
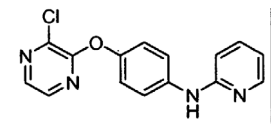
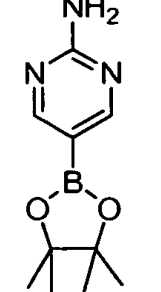
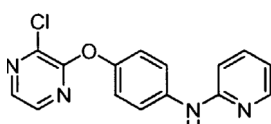
212		N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	342	0,008
213		N-(4-(3-ciclohexenilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	345	0,076855
214		N-(4-(3-ciclopentenilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	331	0,1282

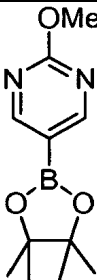
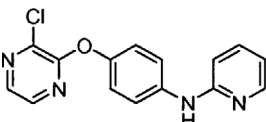
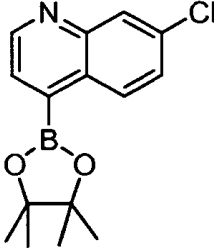
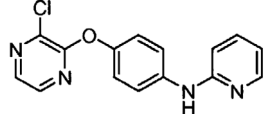
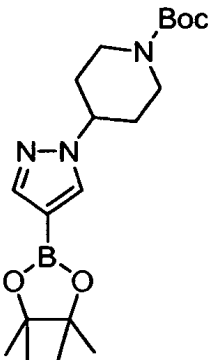
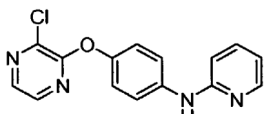
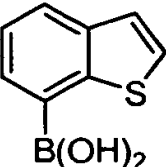
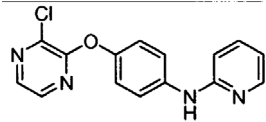
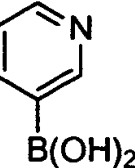
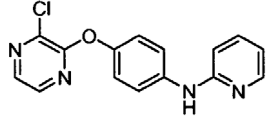
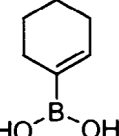
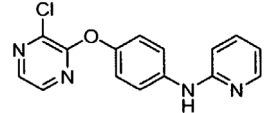
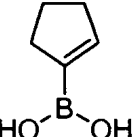
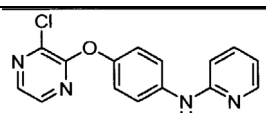
TABLA VIIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 177 A 214:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
177	11			
178	11			
179	11			Éster borónico comercial
180	11			Ácido borónico comercial
181	11			Ácido borónico comercial

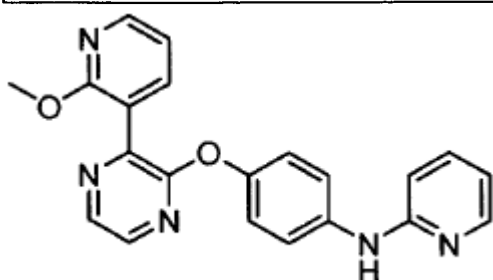
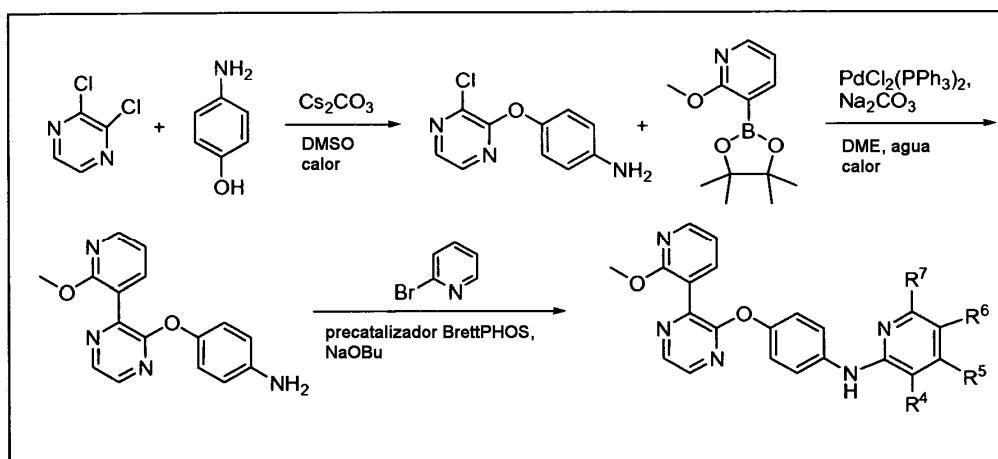
182	11			Éster borónico comercial
183	11			Ácido borónico comercial
184	11			Ácido borónico comercial
185	11			Ácido borónico comercial
186	11			Éster borónico comercial
187	11			Ácido borónico comercial
188	11			Ácido borónico comercial
189	11			Ácido borónico comercial
190	11			Ácido borónico comercial

191	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc2nc3ccccc3cc2n1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
192	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
193	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc(CN)cc1</chem> HCl	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
194	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc(OC)cc1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
195	11	 <chem>B(O)(O)c1cccc(OC)c1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
196	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
197	11	 <chem>COc1ccc(B2OC(C)(C)OC2(C)(C)C)cc1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Éster borónico comercial
198	11	 <chem>B(O)(O)c1cc(F)c(C#N)cc1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial
199	11	 <chem>B(O)(O)c1ccc2nc3ccccc3cc2n1</chem>	 <chem>Clc1nc2ncn(c2n1)Oc3ccc(Nc4ccncc4)cc3</chem>	Ácido borónico comercial

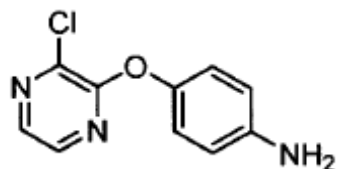
200	11			Ácido borónico comercial
201	11			Ácido borónico comercial
202	11			Ácido borónico comercial
203	11			Ácido borónico comercial
204	11			Ácido borónico comercial
205	11			Ácido borónico comercial
206	11			Ácido borónico comercial
207	11			Éster borónico comercial

208	11			Éster borónico comercial
209	11			
210	11			Desprotección de Boc con TFA tras acoplamiento con éster de boronato
211	11			Ácido borónico comercial
212	11			Ácido borónico comercial
213	11			
214	11			

ESQUEMA 12

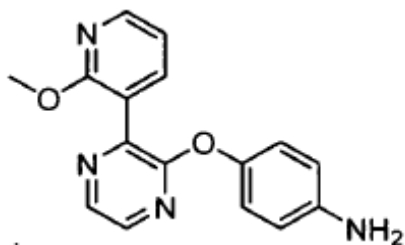


EJEMPLO 215: N-(4-(3-(2-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



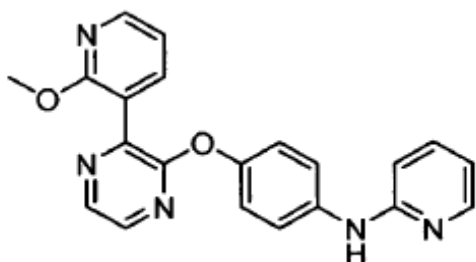
5 ETAPA 1. 4-(3-(2-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2,3-dicloropirazina (7,3582 g, 49,4 mmol), 4-aminofenol (5,39 g, 49,4 mmol) y carbonato de cesio (48,3 g, 148 mmol) en DMSO (165 ml) a 110°C para agitar durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., bicarbonato de sodio sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 222,1.



ETAPA 2. 4-(3-(2-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

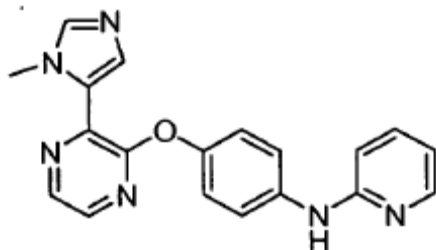
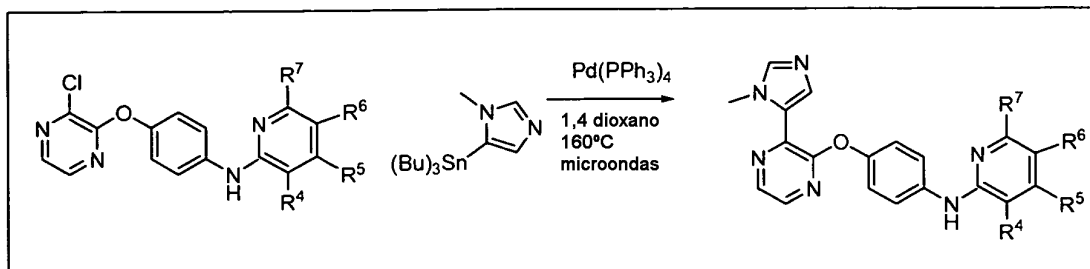
A un vial para microondas de vidrio se le añadieron 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)anilina (1,0591 g, 4,78 mmol), hidrato de 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,268 g, 0,382 mmol) y carbonato de sodio (2,53 g, 23,89 mmol) en DME (7,65 ml) y agua (1,911 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Initiator de Biotage a 100°C durante 15 min. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina. EM (ESI, ion pos) m/z: 295,2.



ETAPA 3. N-(4-(3-(2-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,1874 g, 0,637 mmol), 2-bromopiridina (0,075 ml, 0,764 mmol), precatalizador BrettPHOS (10,19 mg, 0,013 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,153 g, 1,592 mmol). Se colocó el matraz a vacío después se lavó con argón. Se añadió dioxano (2,122 ml) y se calentó la reacción hasta 90°C para agitar durante la noche. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 372,0, Cl_{50} (uM)=0,002903.

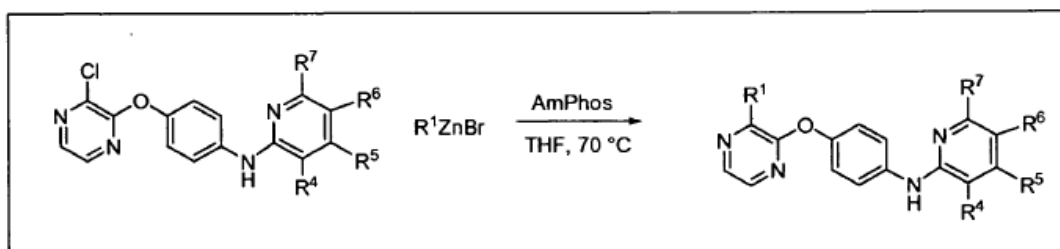
ESQUEMA 13

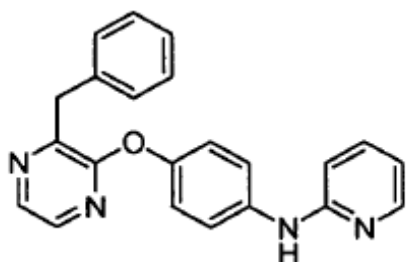


EJEMPLO 216: N-(4-(3-(1-METIL-1H-IMIDAZOL-5-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se burbujó una suspensión de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (350 mg, 1172 μ mol), 1-metil-5-(tributilstannil)-1H-imidazol (870 mg, 2343 μ mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (271 mg, 234 μ mol) en 1,4-dioxano (4 ml) con argón durante 3 minutos después se selló apropiadamente el recipiente. Después se calentó el recipiente hasta 160°C con microondas (3 bares; 130 vatios) durante 20 minutos. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo sobre sílice (40 g) eluyendo productos con el 2-4% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI ion pos) m/z: 345,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,034.

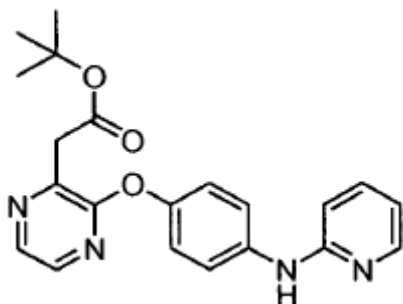
ESQUEMA 14





EJEMPLO 217: N-(4-(3-BENCILPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

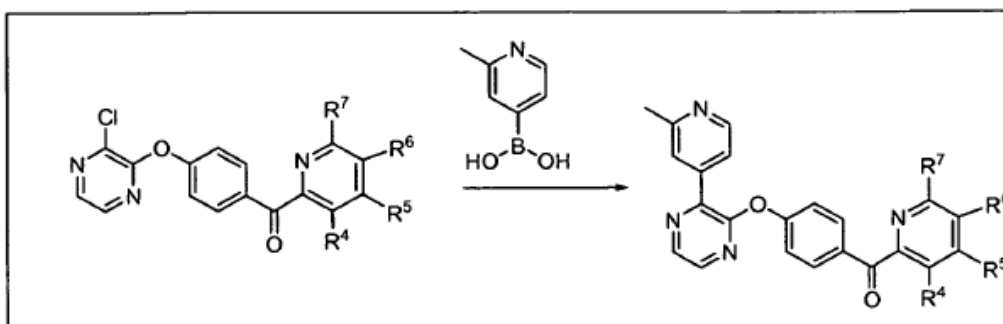
Se burbujeó una suspensión de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (200 mg, 0,670 mmol), bromuro de bencilzinc, 0,5 M en THF (6,7 ml, 3,35 mmol) y bis(di-t-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (80 mg, 0,11 mmol) con argón durante 5 minutos, después se calentó hasta 70°C durante 2 h. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NH₄Cl sat. (10 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida, entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 1,5-2,0%/DCM. Entonces se disolvió el residuo resultante en MeOH (5 ml) y se añadieron 0,105 ml de HCl (5 M; 0,105 ml, 0,525 mmol). Se aisló el sólido resultante mediante filtración para dar el compuesto del título. EM (ESI, ión positivo) m/z: 355,1 (M+1). Cl₅₀ (μM) 0,250.

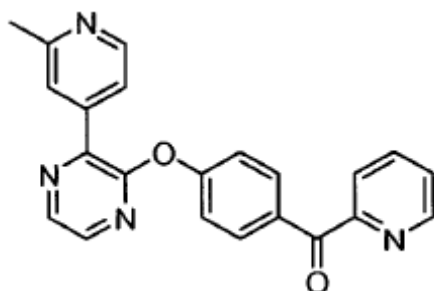


EJEMPLO 218: 2-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)ACETATO DE TERC-BUTILO

A una disolución purgada con N₂ de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (100 mg, 0,335 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II), 0,5 M en éter (2,2 ml, 1,100 mmol) y dioxano (3 ml) se le añadieron catalizador (34,2 mg, 0,067 mmol) y A-Phos (23,70 mg, 0,033 mmol). Se calentó la disolución hasta 60°C. Tras agitar durante 1 hora, la CL-EM muestra un pico en desarrollo con m/z=379 (MH⁺). Tras 16 horas adicionales, la CL-EM no muestra avance adicional a la CL-EM inicial. Se añadió disolución de ZnCl₂ adicional (4 ml) y se continuó el calentamiento. Tras 16 horas, se extinguió la reacción con sal de Rochelle sat. y se agitó durante varios días. Después se extrajo la disolución con EtOAc (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se concentraron a vacío para dar un aceite dorado. Se purificó el aceite bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) sobre una columna Gemini de Phenomenex (5 micrómetros, C18, 110 Å, Axia, 100x50 mm) eluyendo a 90 ml/min. con un gradiente lineal de MeCN del 10% al 100% (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 20 minutos para dar tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)acetato de terc-butilo como sal de TFA. EM (ESI, ión positivo) m/z: 379,1 (M+1). Cl₅₀ (μM) 0,3341.

ESQUEMA 15





EJEMPLO 219: (4-(3-(2-METILPIRIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)(PIRIDIN-2-IL)METANONA

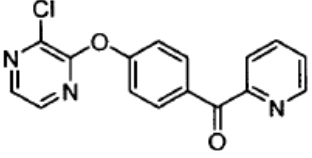
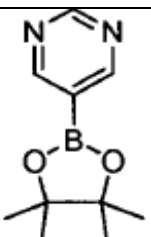
A un matraz de fondo redondo se le añadieron (4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona (0,0617 g, 0,167 mmol, rendimiento del 18,99%), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (0,362 g, 2,65 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,050 g, 0,071 mmol) y carbonato de sodio (0,547 g, 4,41 mmol) en DME y agua a 80°C. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y salmuera y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar (4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona (0,0617 g, 0,167 mmol, rendimiento del 18,99%). EM (ESI, ion pos) m/z: 369 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,4939.

TABLA VIIIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 220 A 221:

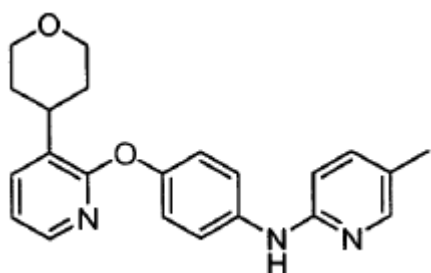
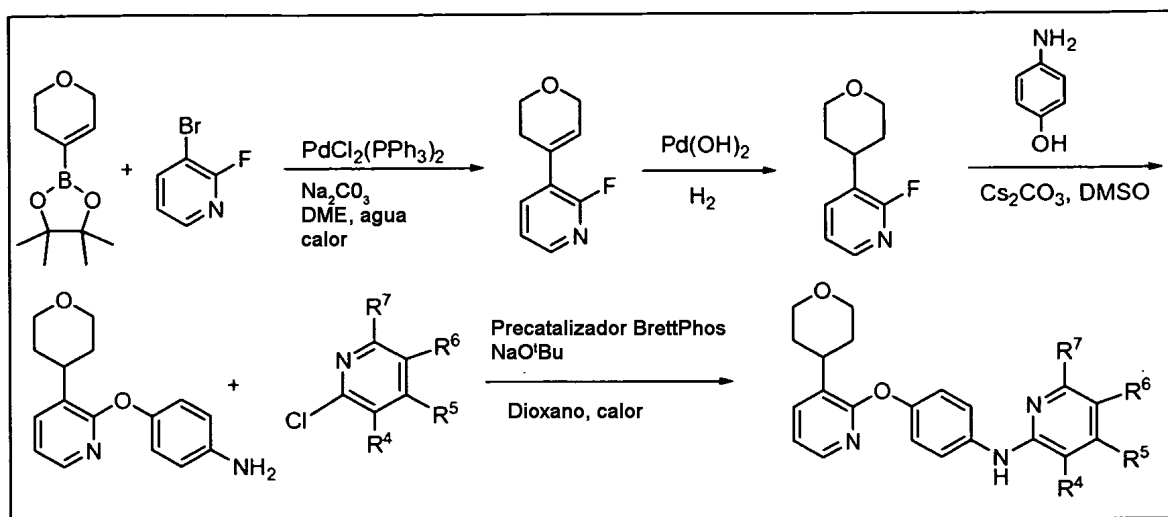
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
220		piridin-2-il(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	355	0,8984
221		piridin-2-il(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona	356	6,247

TABLA VIIIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 220 A 221:

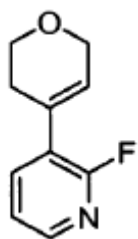
Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
220	15			

221	15			
-----	----	---	---	--

ESQUEMA 16



EJEMPLO 222: 5-METIL-N-(4-(3-(3,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

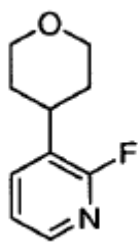


5

ETAPA 1. 3-(3,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

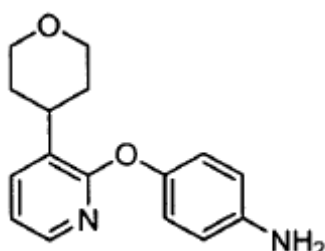
A un vial para microondas de vidrio se le añadieron 3-bromo-2-fluoropiridina (4,6132 g, 26,2 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,88 g, 32,8 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,472 g, 2,097 mmol) y carbonato de sodio (13,89 g, 131 mmol) en DME (41,9 ml) y agua (10,49 ml) para agitar a 80°C durante la noche. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoropiridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 180,1.

10



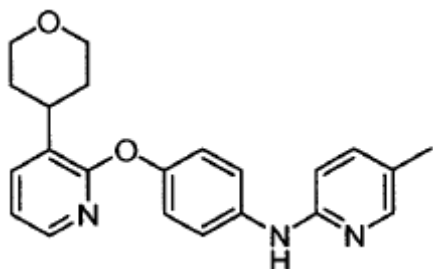
ETAPA 2. 2-FLUORO-3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDINA

- 5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoropiridina (2,1320 g, 11,90 mmol) e hidróxido de paladio (0,835 g, 1,190 mmol) en EtOAc (39,7 ml). Se lavó el matraz de fondo redondo con argón y después se colocó a vacío tres veces. Después se fijó un globo de hidrógeno a la reacción. Tras completarse, se filtró la reacción a través de Celite y se concentró. EM (ESI, ion pos) m/z: 182,1.



ETAPA 3. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)ANILINA

- 10 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-fluoro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridina (2,156 g, 11,90 mmol), 4-aminofenol (1,948 g, 17,85 mmol) y carbonato de cesio (11,63 g, 35,7 mmol) en DMSO (39,7 ml) a 110°C para agitar durante la noche. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y disolución sat. de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua y disolución sat. de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. EM (ESI, ion pos) m/z: 271,1.



15 ETAPA 4. 5-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

- 20 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)anilina (0,167 g, 0,619 mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (0,0888 g, 0,516 mmol), precatalizador BrettPHOS (8,26 mg, 10,32 μmol) y terc-butoxido de sodio (0,124 g, 1,291 mmol). Se colocó el matraz a vacío, después se lavó con argón. Se añadió dioxano (1,7 ml) y se calentó la reacción hasta 90°C para agitar durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage (40S), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 10% al 100% en hexano, para proporcionar 5-metil-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 362,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002387.

TABLA IXA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 223 A 225:

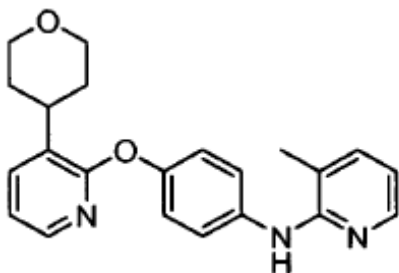
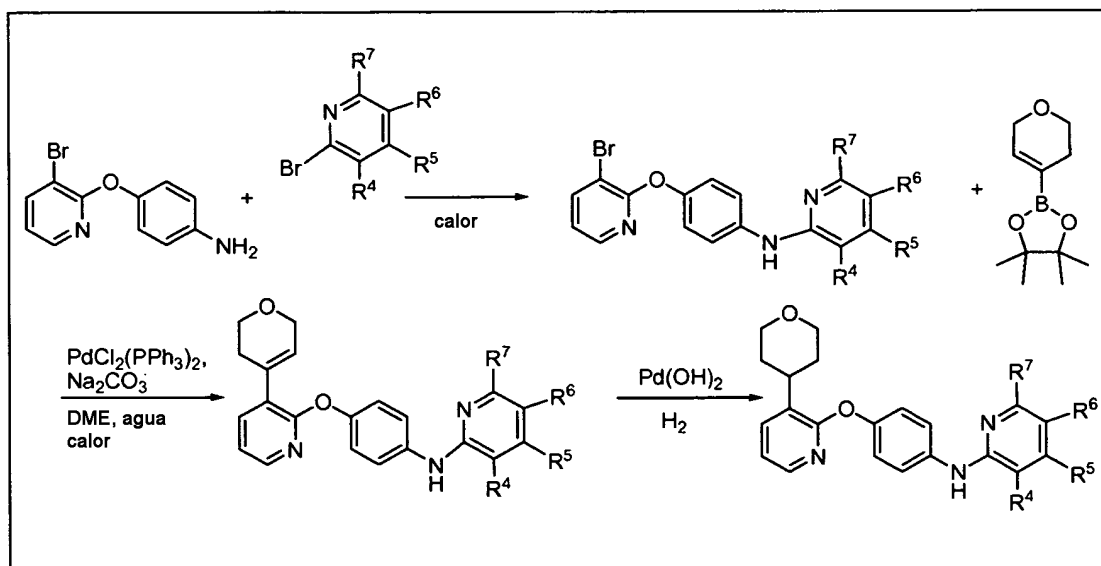
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
---------	--------------------------	----------------------	----	--------------------------------

223		3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	384,1	0,06907
224		5-cloro-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	382,1	0,02819
225		6-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)nicotinonitrilo	373,1	0,3739

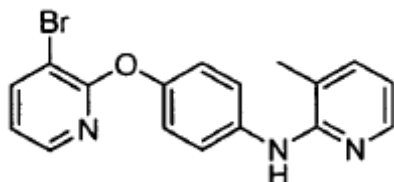
TABLA IXB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 223 A 225:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
223	16			
224	16			
225	16			

ESQUEMA 17

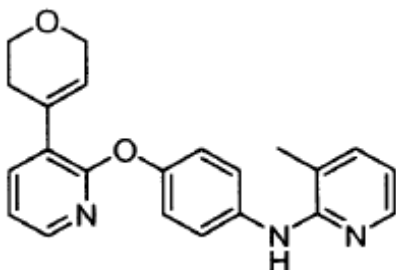


EJEMPLO 226: 3-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



5 ETAPA 1. N-(4-(3-BROMOPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-3-METILPIRIDIN-2-AMINA

A un recipiente de presión de 35 ml se le añadieron 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)anilina (0,7095 g, 2,68 mmol) y 2-bromo-3-metilpiridina (0,575 ml, 3,35 mmol) para agitar a 160°C durante 3 horas. Tras completarse, se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)-3-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 356,0.

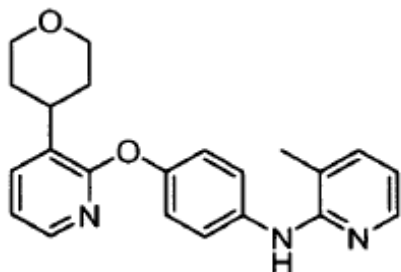


10

ETAPA 2. N-(4-(3-(3,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-3-METILPIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo se le añadieron N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)-3-metilpiridin-2-amina (0,2898 g, 0,814 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,214 g, 1,017 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,046 g, 0,065 mmol) y carbonato de sodio (0,431 g, 4,07 mmol) en DME

(1,302 ml) y agua (0,325 ml) para agitar a 80°C durante la noche. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 360,0. Cl₅₀ (uM) 0,00701.



5 ETAPA 3. 3-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

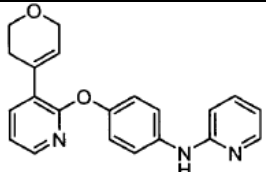
A un recipiente de presión se le añadieron N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metilpiridin-2-amina (0,2400 g, 0,668 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,047 g, 0,067 mmol) en EtOAc (2,226 ml). Se lavó el matraz de fondo redondo con nitrógeno y después se colocó a vacío tres veces. Se colocó la reacción bajo 276 KPa. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 3-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 362,1. Cl₅₀ (uM) 0,006873.

TABLA XA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 227 A 228:

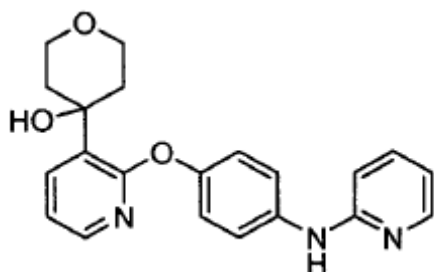
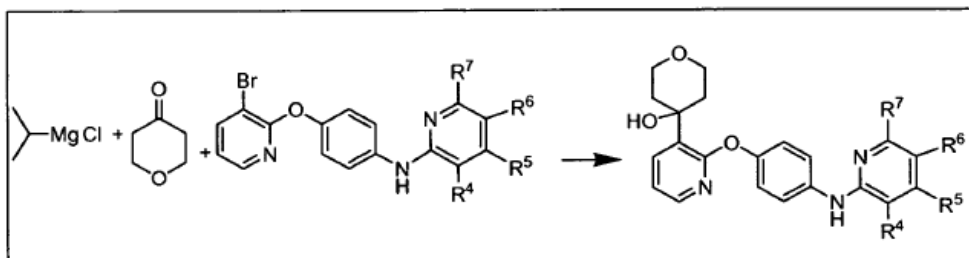
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
227		N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	346	0,018
228		N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	348	0,013

TABLA XB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 227 A 228:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
227	17			

228	17			
		H ₂		

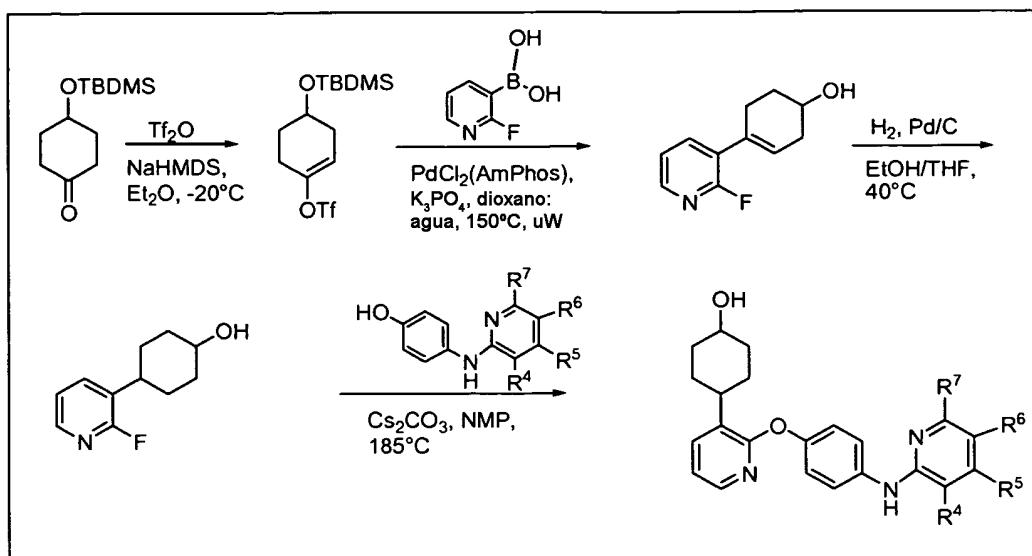
ESQUEMA 18

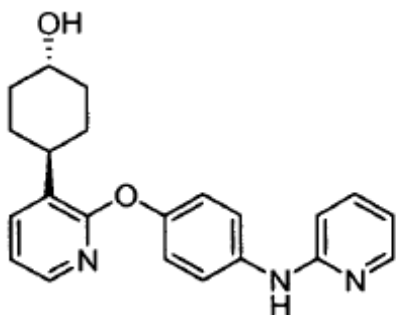


EJEMPLO 229: 4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-OL

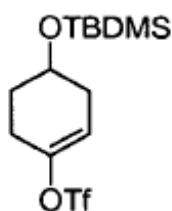
- 5 A una suspensión de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (1 g, 2,92 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (5,11 ml, 10,23 mmol). Tras 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió otra cantidad igual de cloruro de isopropilmagnesio y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución se le añadió gota a gota dihidro-2H-piran-4-(3H)-ona (0,540 ml, 5,84 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Se extinguió la reacción con NH₄Cl saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante Biotage produjo el producto. EM (ESI, ion pos) m/z: 364,0. Cl₅₀ (uM) 0,04172.
- 10

ESQUEMA 19



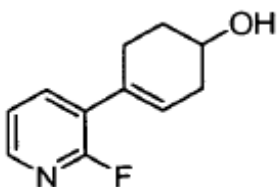


EJEMPLO 230: (1S,4R)-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL



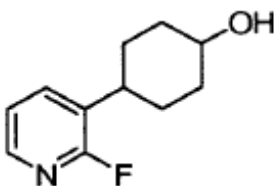
ETAPA 1: TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 4-(TERC-BUTILDIMETILSILILOXI)CICLOHEX-1-ENILO

- 5 A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió 4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (7,71 g, 33,8 mmol). Se añadió gota a gota una disolución 1 M de NaHMDS (35,4 ml, 35,4 mmol) en THF tras enfriar la reacción hasta -20°C. Se agitó la disolución de color naranja resultante durante 1 h antes de añadir gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (10,00 ml, 35,4 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se dejó calentar la suspensión de color amarillo hasta temperatura ambiente con agitación a lo largo de 12 h. Se diluyó con 60 ml de NaHCO₃ acuoso saturado antes de extraer con dietil éter (2x75 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y secar a presión reducida para obtener un aceite de color naranja que se usó en bruto.



ETAPA 2: 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEX-3-ENOL

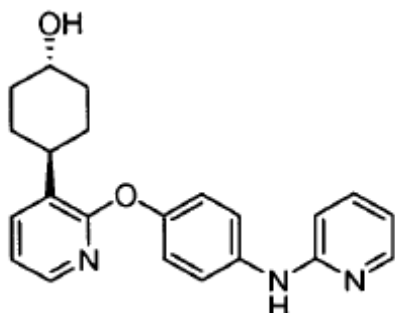
- 15 A un vial para microondas de 25 ml se le añadieron fosfato de potasio tribásico (0,354 ml, 4,27 mmol), PdCl₂(AmPhos) (0,121 g, 0,171 mmol), trifluorometanosulfonato de 4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohex-1-enilo (0,616 g, 1,710 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,265 g, 1,881 mmol) antes de evacuar y rellenar con nitrógeno (3x). Se añadió un disolvente mixto de dioxano (7,12 ml):agua (1,425 ml) y se irradió el contenido a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia). Se diluyó la disolución bifásica con agua y se extrajo con DCM (3x25 ml) antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para obtener un residuo marrón oscuro. Se llevó el residuo a 5 ml DCM y se aplicó directamente sobre sílice (acetato de etilo del 0 al 70%/hexanos seguido por MeOH del 5 al 10%/DCM). Se continuó con el aceite de color amarillo resultante sin manipulación adicional.



ETAPA 3: 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

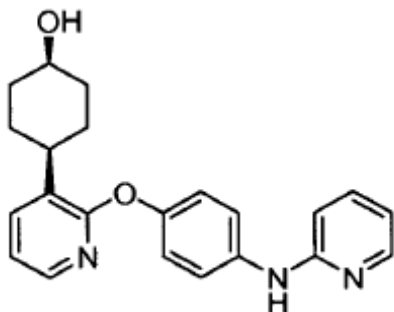
- 25 A un matraz de fondo redondo de 150 ml se le añadió 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohex-3-enol (324 mg, 1,677 mmol)

- 5 seguido por etanol (14,000 ml):tetrahidrofurano (2,80 ml) y paladio sobre carbono, al 10% en peso (32,4 mg, 0,304 mmol). Se evacuó el sistema y se rellenó con nitrógeno e hidrógeno antes de dejar la suspensión de reacción expuesta a este último. Se agitó durante 16 h a 1 atm. Se añadió un 20% en peso adicional de Pd/C antes de colocar el interior del recipiente bajo una atmósfera de hidrógeno usando el mismo procedimiento que se usó originalmente. También se calentó la reacción hasta 40°C. Tras 2 h adicionales, la reacción fue completa. Se enfrió la suspensión de color negro hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite con dos aclarados con acetato de etilo (2x30 ml). Se concentró el filtrado transparente a presión reducida y se usó sin purificación.



ETAPA 4: (1S,4R)-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

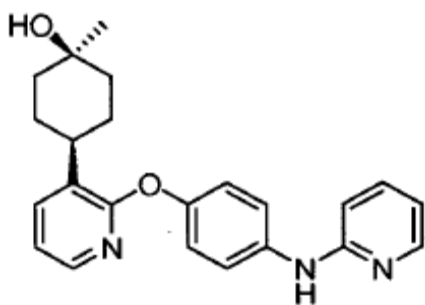
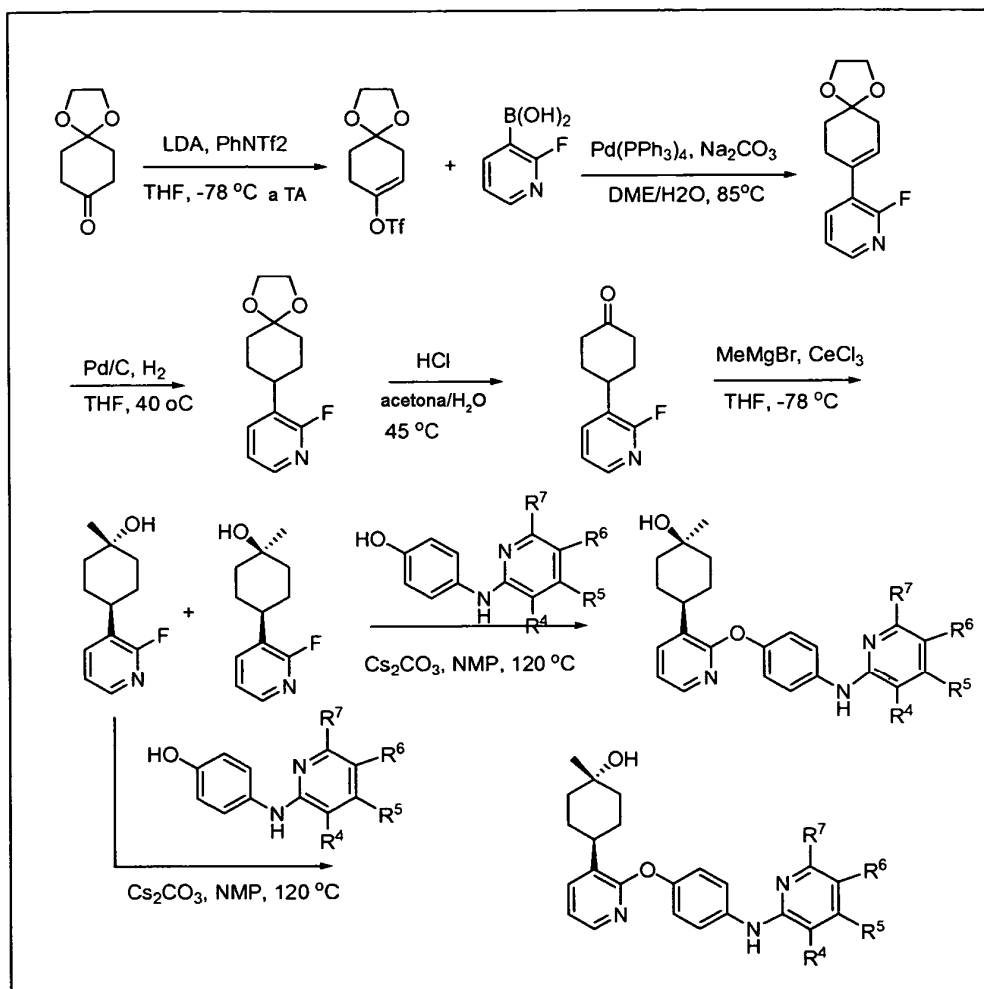
- 10 A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 4-(piridin-2-ilamino)fenol (143 mg, 0,768 mmol), carbonato de cesio (0,102 ml, 1,281 mmol) y una disolución de 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanol (100 mg, 0,512 mmol) en NMP (1,024 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa de 0,45 um con metanol y se purificó en cuatro alícuotas con una HPLC de Shimadzu (del 5% de TFA al 0,1% en agua al 50% de TFA al 0,1% en acetonitrilo). Se redujeron todas las fracciones a vacío y a baja temperatura a lo largo de 10 h proporcionando el
- 15 primer conjunto de fracciones el isómero trans como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 476 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,012.



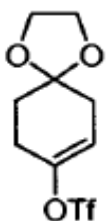
EJEMPLO 231: (1S,4S)-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

- 20 Siguiendo las mismas etapas que con el ejemplo 12, a un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 4-(piridin-2-ilamino)fenol (143 mg, 0,768 mmol), carbonato de cesio (0,102 ml, 1,281 mmol) y una disolución de 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanol (100 mg, 0,512 mmol) en NMP (1,024 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa de 0,45 um con metanol y se purificó en cuatro alícuotas con una HPLC de Shimadzu (del 5% de TFA al 0,1% en agua al 50% de TFA al 0,1% en acetonitrilo). Se redujeron todas las fracciones a vacío y a baja temperatura a lo largo de 10 h proporcionando el primer conjunto de fracciones el isómero cis como un sólido de
- 25 color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 476 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,015.

ESQUEMA 20



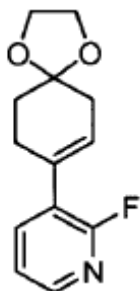
EJEMPLO 232: (1S,4S)-1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL



5 ETAPA 1. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DEC-7-EN-8-ILO

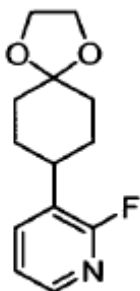
A una disolución de diisopropilamina (6,24 ml, 44,2 mmol) en THF (60 ml) a -78°C bajo argón se le añadió lentamente n-butil-litio (17,7 ml, 44,2 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la mezcla durante 30 min. a esa temperatura antes de añadir lentamente mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (6,00 g, 38,4 mmol) como una

- 5 disolución en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min. adicionales a -78°C y después se añadió lentamente N-feniltriflimida (13,7 g, 38,4 mmol) como una suspensión en THF (50 ml). Se agitó esta mezcla durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el aceite restante entre acetato de etilo/hexano 3:1 y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (3x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-ilo.



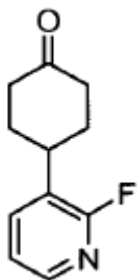
ETAPA 2. 2-FLUORO-3-(1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DEC-7-EN-8-IL)PIRIDINA

- 10 A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-ilo (10,2 g, 35,4 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (5,00 g, 35,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) y carbonato de sodio acuoso (53,2 ml, 106 mmol, 2 N) bajo atmósfera de argón se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,23 g, 1,06 mmol). Se calentó la mezcla y se agitó a 85°C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua (2x), cloruro de sodio saturado (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-fluoro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 236,1.



ETAPA 3. 2-FLUORO-3-(1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECAN-8-IL)PIRIDINA

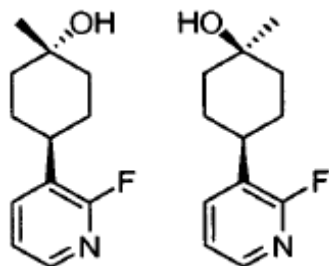
- 20 A una disolución de 2-fluoro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina (7,99 g, 34,0 mmol) en THF (40 ml) bajo atmósfera de argón se le añadió paladio sobre carbono (al 10% activado, 0,80 g). Se colocó la mezcla bajo 1 atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 5 h a 40°C. Tras colocar la mezcla de vuelta bajo atmósfera de argón, se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 2-fluoro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)piridina EM (ESI, ion pos) m/z: 238,1.



ETAPA 4. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANONA

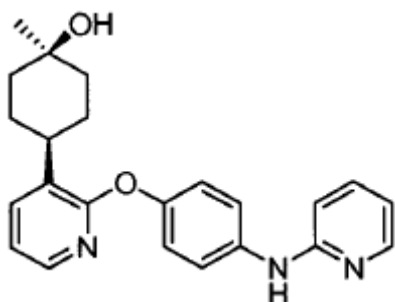
- 25 A una disolución de 2-fluoro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)piridina (7,88 g, 33,2 mmol) en acetona (350 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (39,9 ml, 39,9 mmol, 1 N). Se calentó la mezcla hasta 45°C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó la mayor parte del disolvente orgánico a vacío y se añadió acetato de

etilo (200 ml). Se lavó la disolución resultante con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanona. EM (ESI, ion pos) m/z: 194,1.



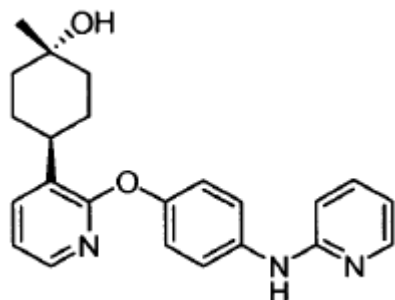
5 ETAPA 5. (1R,4R)-4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOHEXANOL Y (1S,4S)-4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOHEXANOL

Se agitó una suspensión de cloruro de cerio (III) seco (1,61 g, 6,52 mmol) en THF (15 ml) bajo argón a 40°C durante 2 h, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,17 ml, 6,52 mmol, 3 M en dietil éter) a lo largo de 3 minutos y se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales a -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanona (1,05 g, 5,43 mmol) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Entonces se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar (1R,4R)-4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol y (1S,4S)-4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol como compuestos estereoisoméricos puros. EM (ESI, ion pos) m/z: 210,1 para cada compuesto. Se determinó la estereoquímica mediante RMN de 2D.



ETAPA 6. (1S,4S)-1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

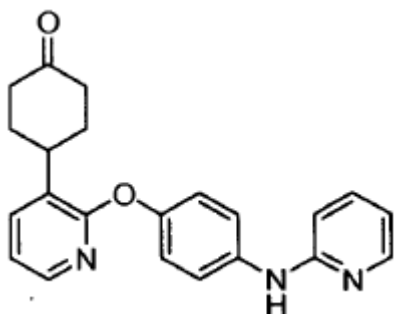
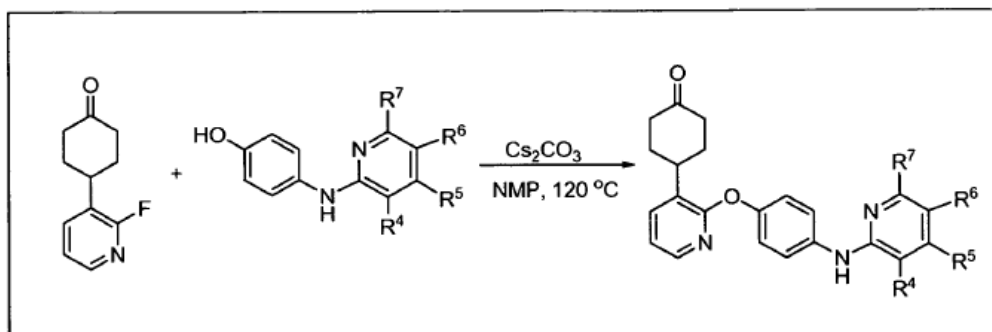
Se colocó una mezcla de carbonato de cesio (0,47 g, 1,43 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,27 g, 1,43 mmol) y (1S,4S)-4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol (0,10 g, 0,48 mmol) en NMP (2 ml) bajo una atmósfera de argón evacuando y rellenando con argón dos veces. Después se calentó la mezcla hasta 120°C durante 36 h, se enfrió hasta TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 N (2x), agua (1x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar (1S,4S)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol. EM (ESI, ion pos) m/z: 376,1. Cl₅₀ (uM) 0,023.



EJEMPLO 233: (1R,4R)-1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

Se colocó una mezcla de carbonato de cesio (0,46 g, 1,41 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,26 g, 1,41 mmol) y (1R,4R)-4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol (0,098 g, 0,47 mmol) en NMP (1 ml) bajo una atmósfera de argón evacuando y rellenando con argón dos veces. Después se calentó la mezcla hasta 120°C durante 24 h, se enfrió hasta TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 N (2x), agua (1x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar (1R,4R)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol. EM (ESI, ion pos) m/z: 376,2. Cl₅₀ (uM) 0,062.

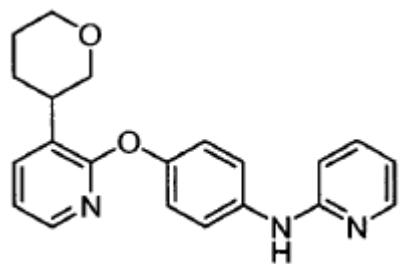
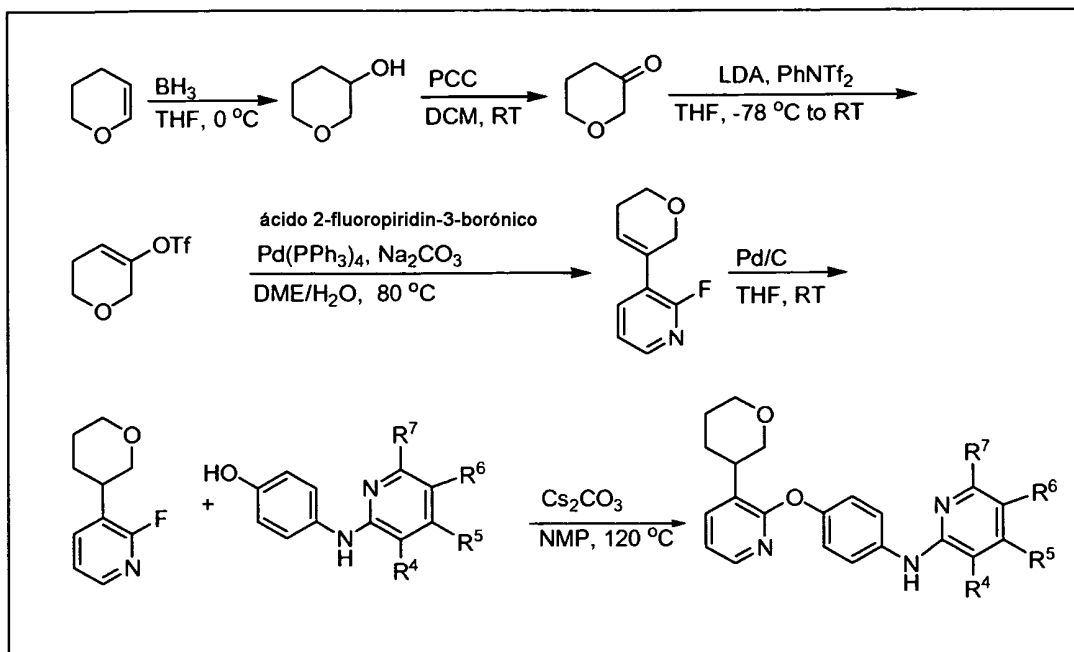
ESQUEMA 21



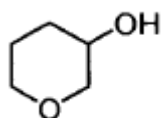
EJEMPLO 234: 4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANONA

Se mezclaron 4-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanona (0,10 g, 0,52 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,29 g, 1,55 mmol) y carbonato de cesio (0,51 g, 1,55 mmol) en NMP (1,5 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 120°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M (1x), cloruro de sodio sat. (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanona. EM (ESI, ion pos) m/z: 360,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002.

ESQUEMA 22

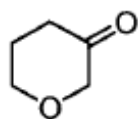


EJEMPLO 235: N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



5 ETAPA 1. TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-OL

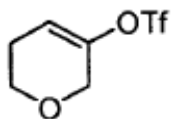
10 A una disolución con agitación de 3,4-dihidro-2H-pirano (5,42 ml, 59,4 mmol) en THF (100 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (29,7 ml, 29,7 mmol, 1,0 M en THF) mediante jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 h antes de añadir una mezcla de hidróxido de sodio acuoso 5 M (40 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar tetrahidro-2H-piran-3-ol.



ETAPA 2. DIHIDRO-2H-PIRAN-3(4H)-ONA

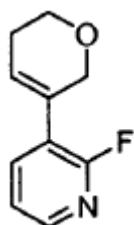
15 A una mezcla con agitación de clorocromato de piridinio (11,02 g, 51,1 mmol) y tamices moleculares de 3 Å (10,0 g) en DCM (100 ml) se le añadió una disolución de tetrahidro-2H-piran-3-ol (3,48 g, 34,1 mmol) en DCM (100 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se concentró parcialmente a vacío. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a

vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar dihidro-2H-piran-3(4H)-ona.



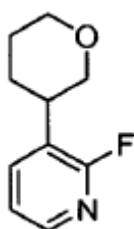
ETAPA 3. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-ILO

- 5 A una disolución con agitación de diisopropilamina (3,06 ml, 21,8 mmol) en THF (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón se le añadió butil-litio (8,73 ml, 21,8 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la mezcla durante 5 min. antes de añadir lentamente dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (1,82 g, 18,2 mmol) en THF (15 ml) mediante jeringa. Se agitó la mezcla durante 15 min. adicionales antes de añadir lentamente n-feniltrifluorometanosulfonimida (7,14 g, 20,0 mmol) en THF (15 ml) mediante jeringa. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 min. adicionales antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente y agitarse durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo.



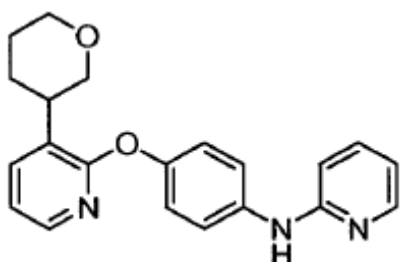
ETAPA 4. 3-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

- 15 Se añadió carbonato de sodio (29,0 ml, 58,0 mmol, 2,0 M en agua) mediante jeringa a una mezcla con agitación de trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (4,49 g, 19,3 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (2,72 g, 19,3 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,12 g, 0,97 mmol) en DME (82 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 17 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de diluirse con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-fluoropiridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 180,1 (M+1).



ETAPA 5. 2-FLUORO-3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRIDINA

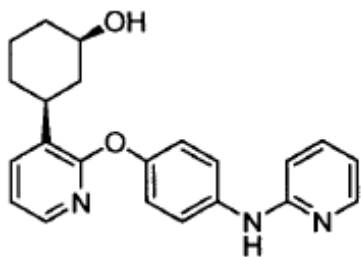
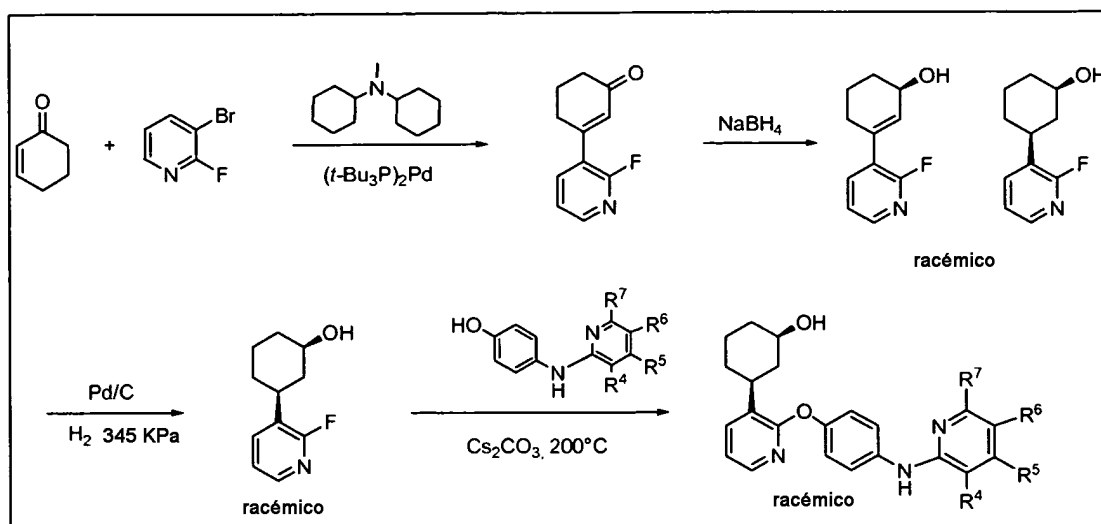
- 25 Se añadió paladio (0,005 g, 0,005 mmol, al 10% en peso sobre carbono activado) a una disolución con agitación de 3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-fluoropiridina (0,10 g, 0,558 mmol) en THF (2 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 182,1 (M+1).



ETAPA 6. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

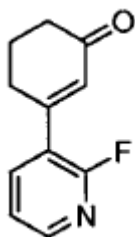
Se mezclaron 2-fluoro-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridina (0,10 g, 0,55 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,26 g, 1,38 mmol) y carbonato de cesio (0,54 g, 1,66 mmol) en NMP (2 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 120°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M (1x), cloruro de sodio sat. (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 348,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,012.

ESQUEMA 23



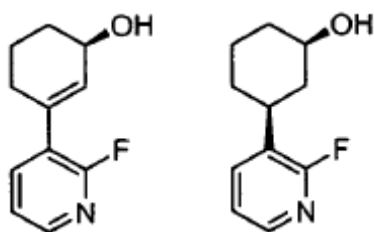
racémico

EJEMPLO 236: (RAC)-CIS-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL



ETAPA 1. 3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEX-2-ENONA

5 Se calentó una disolución de 3-bromo-2-fluoropiridina (11 g, 62,5 mmol), 2-ciclohexen-1-ona (24,03 g, 250 mmol), N,N-diciclohexilmetilamina (30,5 g, 156 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,958 g, 1,875 mmol) en dioxano (80 ml) hasta 105°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se evaporó el dioxano a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la fase de la mezcla con EtOAc (2x200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 20% al 50% en hexanos) proporcionó 3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohex-2-enona como cristales incoloros. EM (ESI, ion pos) m/z : 191,9 (M+1).

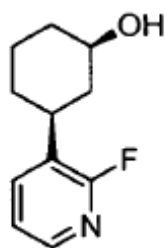


10

racémico

ETAPA 2. (RAC)-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEX-2-ENOL Y (RAC)-CIS-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

15 Se añadió borohidrato de sodio (1,055 g, 27,9 mmol) a una disolución de 3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohex-2-enona (4 g, 20,9 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min., se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se usó directamente la mezcla de productos en la siguiente etapa.

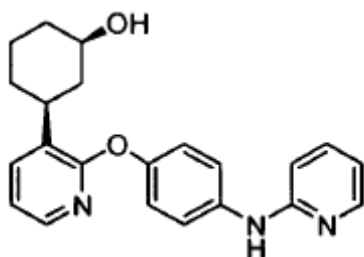


20

racémico

ETAPA 3. (RAC)-CIS-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

25 Se agitó una mezcla de la mezcla de productos de la etapa anterior (1,8 g) y paladio al 10% en peso sobre carbono (0,20 g, 0,19 mmol) en THF (20 ml) a TA bajo 345 KPa de gas de hidrógeno durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite que se lavó con THF. Se concentraron los filtrados y lavados combinados a presión reducida para proporcionar (rac)-cis-3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanol como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z : 196,1 (M+1).

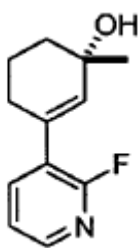
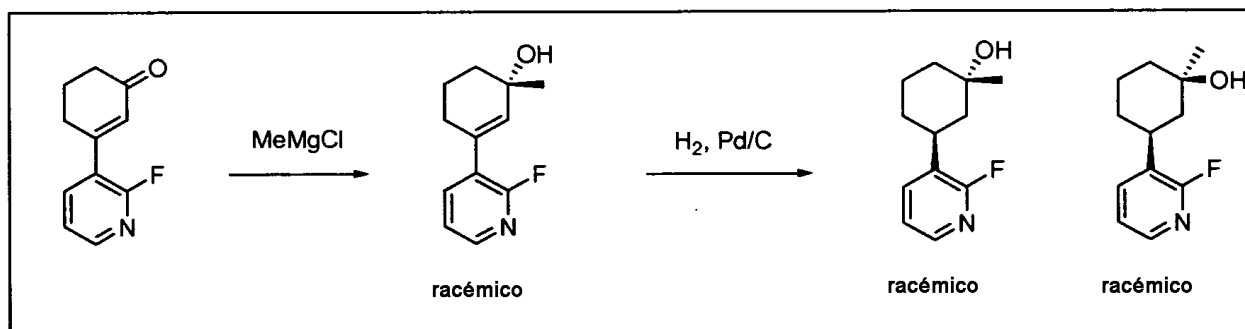


racémico

ETAPA 4. (RAC)-CIS-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

Se calentó una mezcla de (rac)-cis-3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohexanol (250 mg, 1,281 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (477 mg, 2,56 mmol) y carbonato de cesio (834 mg, 2,56 mmol) en NMP (4 ml) en un reactor de microondas de Biotage™ a 180°C durante 1,5 h. Se repartió la mezcla entre H₂O (15 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100x50,0 mm, H₂O/MeCN del 10% al 95%, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para proporcionar (rac)-cis-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 362,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,011024.

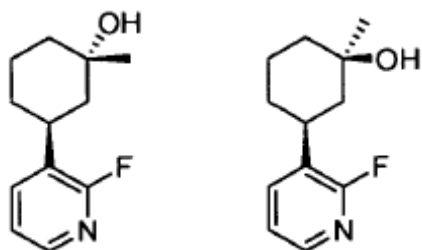
ESQUEMA 24A



racémico

ETAPA 1. (RAC)-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOHEX-2-ENOL

Se añadió lentamente una disolución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (4,88 ml, 14,64 mmol) a una disolución de 3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclohex-2-enona (2,00 g, 10,46 mmol) en THF (20 ml) a -78°C. Tras completarse la adición se agitó la mezcla de reacción durante la noche mientras se calentaba gradualmente hasta TA. Se enfrió en un baño de hielo y agua y se añadió lentamente agua destilada (5 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas mediante salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida dieron (rac)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohex-2-enol como un líquido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 208,0 (M+1).



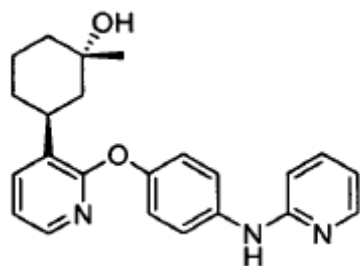
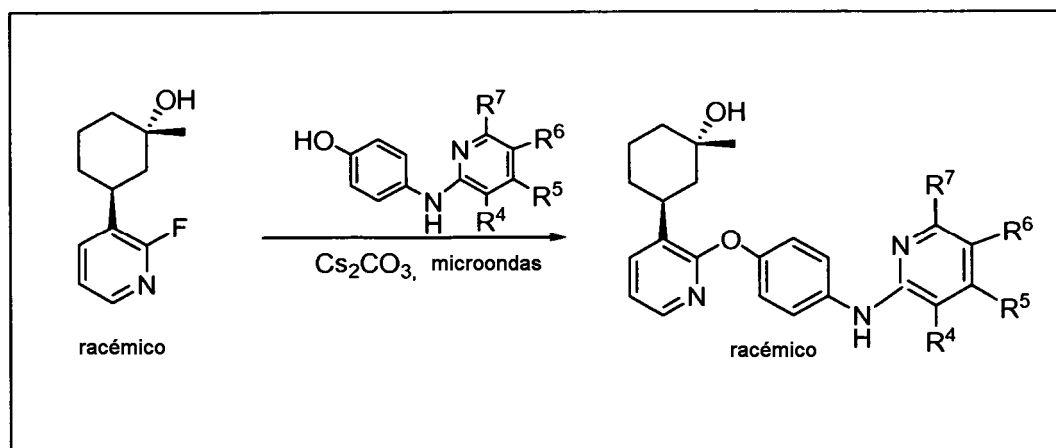
racémico

racémico

ETAPA 2: (RAC)-E-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOHEXANOL

Se agitó una suspensión de (rac)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohex-2-enol (1,8 g, 8,7 mmol) y paladio al 10% en peso sobre carbono (0,277 g, 2,61 mmol) en THF (20 ml) en un reactor de presión bajo 345 KPa de gas de hidrógeno durante 7 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite que se lavó con THF. La concentración de los filtrados y lavados combinados a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 20% al 50% en hexanos) proporcionó (rac)-E-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol y (rac)-Z-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 210,0 (M+1) y 210,0 (M+1), respectivamente.

ESQUEMA 24B



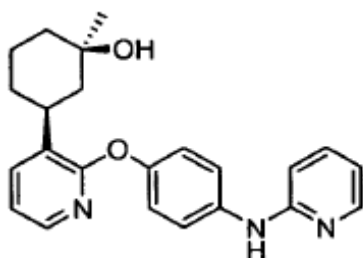
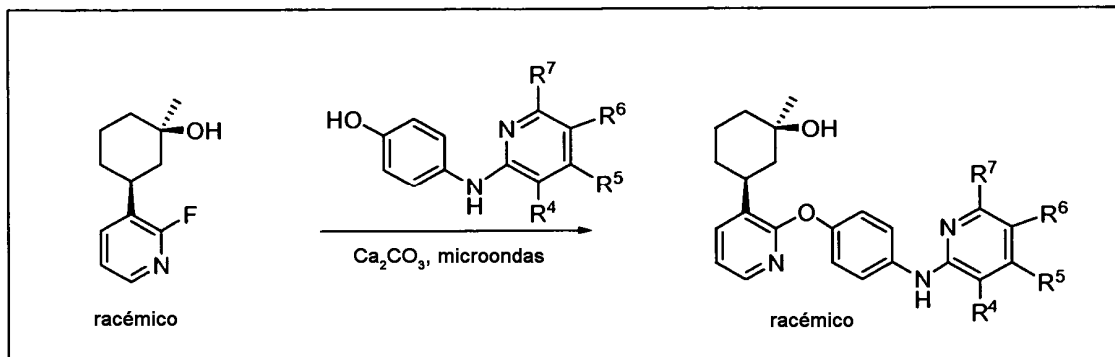
racémico

EJEMPLO 237: (RAC)-E-1-METIL-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

Se calentó una mezcla de (rac)-E-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol, preparado según el esquema 24A anterior, (197 mg, 0,941 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (351 mg, 1,883 mmol) y carbonato de cesio (613 mg, 1,883 mmol) en NMP (4 ml) en un reactor de microondas de Biotage™ a 180°C dos veces durante 1,5 h. Se repartió la mezcla entre H₂O (15 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100x50,0 mm, H₂O del 10% al 95%/MeCN, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para proporcionar (rac)-E-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-

ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 376,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,02645.

ESQUEMA 25



5

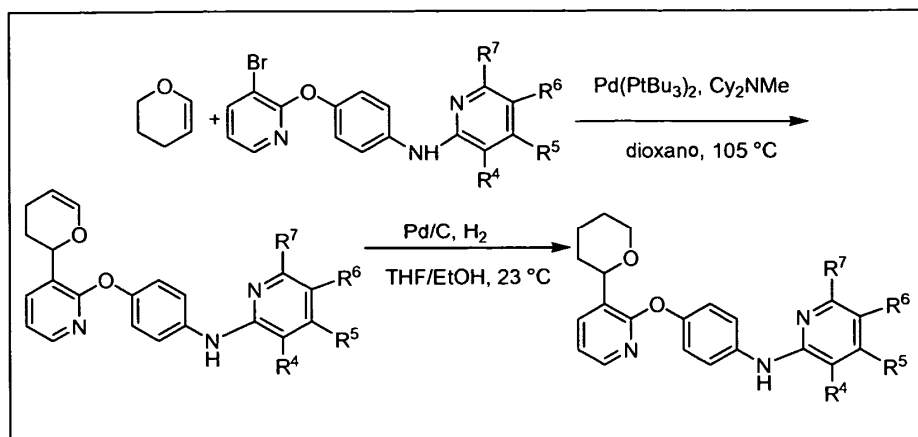
racémico

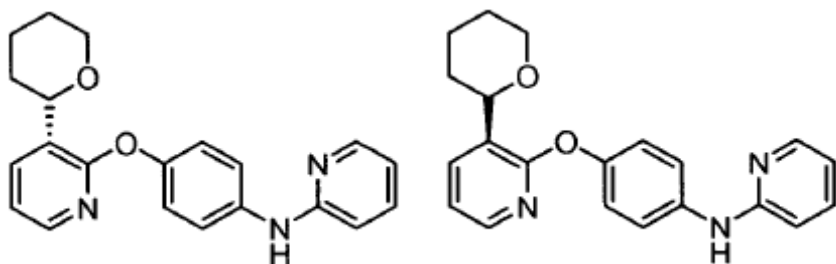
EJEMPLO 238: (RAC)-Z-1-METIL-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOHEXANOL

Se calentó una mezcla de (rac)-Z-3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclohexanol, preparado según el esquema 24A anterior, (82 mg, 0,392 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (146 mg, 0,784 mmol) y carbonato de cesio (255 mg, 0,784 mmol) en NMP (2 ml) en un reactor de microondas de BiotageTM a 180°C durante 1 h. Se repartió la mezcla entre H₂O (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100x50,0 mm, H₂O del 10% al 95%/MeCN, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a reducida para proporcionar (rac)-Z-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 376,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,08946.

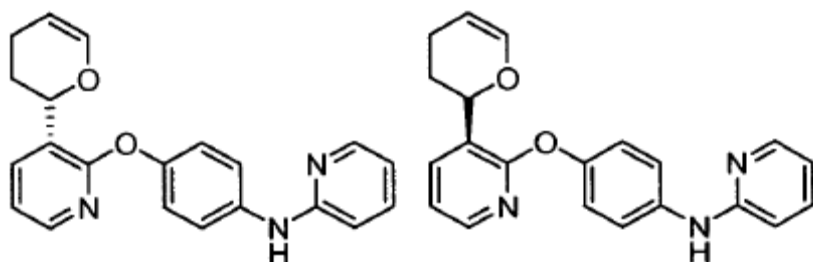
15

ESQUEMA 26



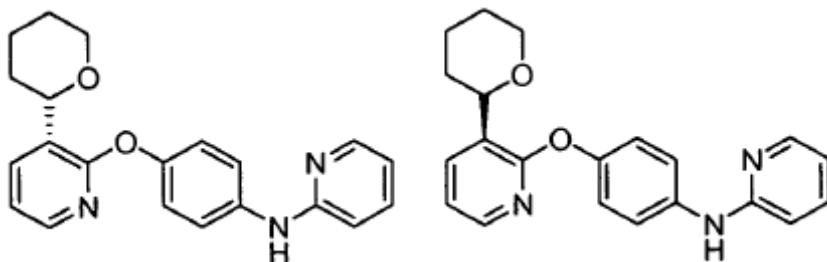


EJEMPLO 239: (±)-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



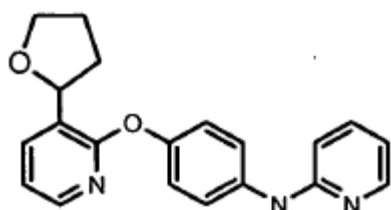
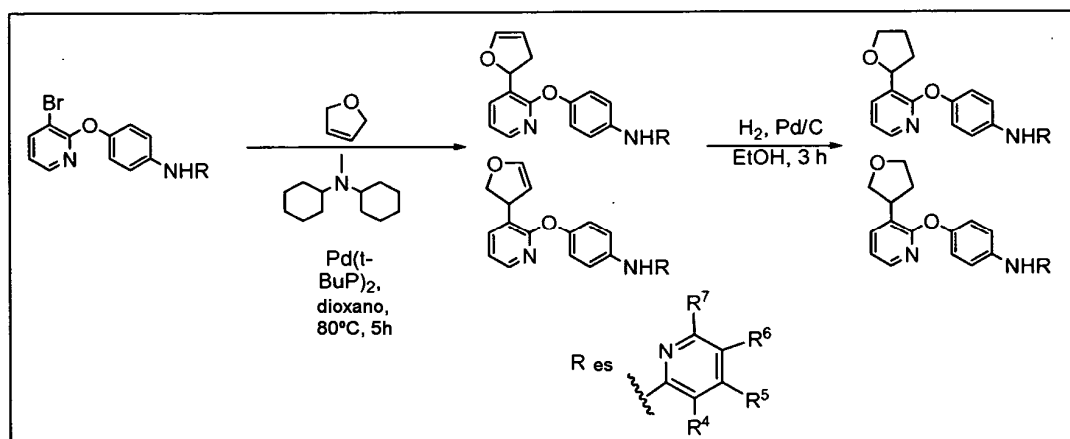
ETAPA 1. (±)-N-(4-(3-(3,4-DIHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

- 5 A un vial para microondas de 25 ml se le añadieron bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (101 mg, 0,198 mmol) y clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (750 mg, 1,981 mmol) antes de evacuar y rellenar con nitrógeno (2x). Tras la adición de dioxano (5,659 ml), se añadieron N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0,840 ml, 3,96 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (666 mg, 7,92 mmol) y se calentó la mezcla hasta 105°C. Tras el consumo completo del material de partida, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Tras la cromatografía en gel de sílice, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla racémica. EM (ESI, ion pos) m/z: 346,0. Cl₅₀ (uM) 0,064.
- 10

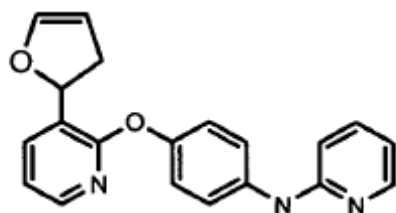


ETAPA 2. (±)-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

- 15 Se colocó una mezcla de (±)-N-(4-(3-(3,4-dihidro-2H-pirano-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (233 mg, 0,675 mmol) y paladio sobre carbono (húmedo) (71,8 mg, 0,067 mmol) en EtOH/dioxano bajo una atmósfera de gas de hidrógeno y se agitó durante 24 horas. Entonces se filtró la mezcla filtró a través de una torta de Celite, lavando con MeOH. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, acetona al 10-100%/hexanos, para dar el compuesto del título como una mezcla racémica. EM (ESI, ion pos) m/z: 348,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,149.
- 20 ESQUEMA 27

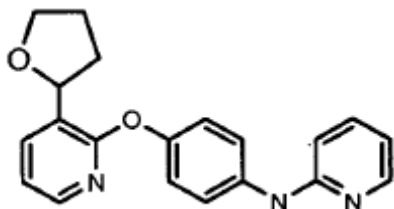


EJEMPLO 240: N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



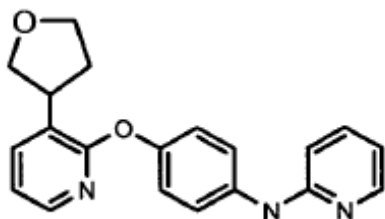
5 ETAPA 1: N-(4-(3-(2,3-DIHIDROFURAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un vial para microondas de 25 ml se le añadieron bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (121 mg, 0,238 mmol) y clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (900 mg, 2,377 mmol) antes de sellar y evacuar y rellenar con nitrógeno (2x). Tras la adición de dioxano (11,900 ml), N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (1,008 ml, 4,75 mmol) y 2,5-dihidrofurano (0,701 ml, 9,51 mmol), se calentó la suspensión de color negro hasta 80°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se concentró a presión reducida. Se llevó el material a DCM y se adsorbió sobre sílice antes de purificar mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 75%/hexanos), proporcionando una mezcla de productos de 2 y 3-dihidrofuranilo que se usó en reacciones posteriores.

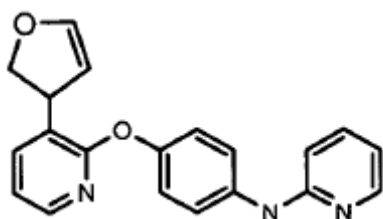


15 ETAPA 2: N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-2-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 150 ml se le añadieron N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (660 mg, 1,992 mmol) y etanol (7967 µl) antes de añadir en porciones paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (70 mg, 0,658 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno a presión atmosférica antes de dejar agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La reacción fue completa tras 3 h. Tras la dilución con acetato de etilo, se filtró la suspensión de color negro a través de un lecho de Celite mientras se aclaraba con acetato de etilo (3x25 ml) antes de concentrar para obtener un residuo de color amarillo pálido. Se llevó el residuo a 5 ml de DCM y se aplicó directamente a sílice para la purificación (acetato de etilo del 0 al 50% /hexanos a lo largo de 35 minutos). Se aisló el compuesto objetivo como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 334,2 (M+1). Cl₅₀ (µM) 0,225.

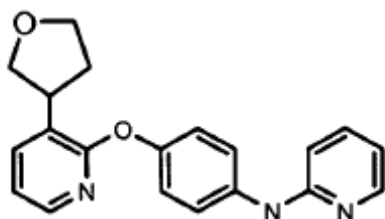


EJEMPLO 241: N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1: N-(4-(3-(2,3-DIHIDROFURAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

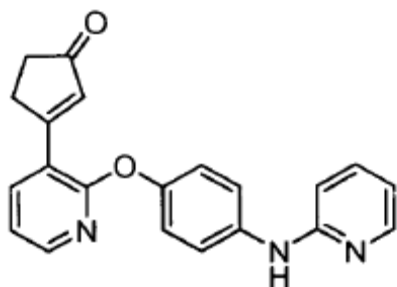
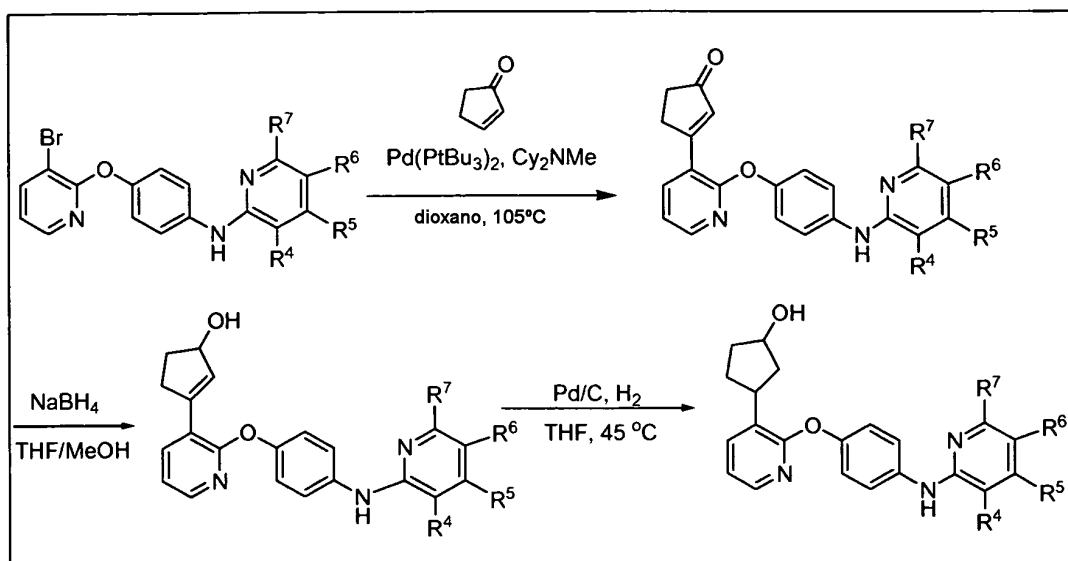
- 5 A un vial para microondas de 25 ml se le añadieron bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (121 mg, 0,238 mmol) y clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina (900 mg, 2,377 mmol) antes de sellar y evacuar y rellenar con nitrógeno. Tras la adición de dioxano (11,900 ml), N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (1,008 ml, 4,75 mmol) y 2,5-dihidrofurano (0,701 ml, 9,51 mmol), se calentó la suspensión de color negro hasta 80°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se concentró a presión reducida. Se llevó el material a DCM y se adsorbió sobre sílice antes de purificar mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 75%/hexanos), proporcionando una mezcla de productos de 2 y 3-dihidrofuranilo que se usó sin separación.



ETAPA 2: N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

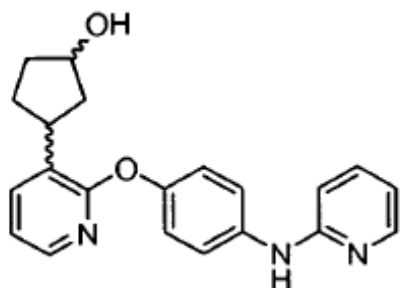
- 15 A un matraz de fondo redondo de 150 ml se le añadieron N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-2-il)piridin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina (660 mg, 1,992 mmol) y etanol (7967 µl) antes de añadir en porciones paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (70 mg, 0,658 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno a presión atmosférica antes de dejar agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La reacción fue completa tras 3 h. Tras la dilución con acetato de etilo, se filtró la suspensión de color negro a través de un lecho de Celite mientras se aclaraba con acetato de etilo (3x25 ml) antes de concentrar para obtener un residuo de color amarillo pálido. Se llevó el residuo a 5 ml de DCM y se aplicó directamente a sílice para la purificación (acetato de etilo del 0 al 50%/hexanos a lo largo de 35 minutos). Se aisló el compuesto objetivo como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 334,2 (M+1). Cl₅₀ (µM) 0,019.

ESQUEMA 28

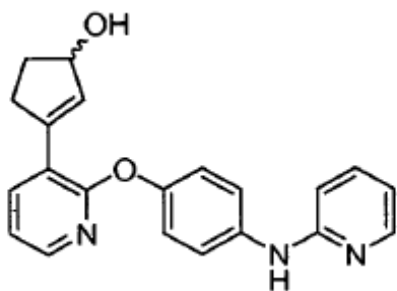


EJEMPLO 242: 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENT-2-ENONA

- 5 Se trató una suspensión de clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (600 mg, 1,585 mmol) en dioxano (4 ml) con N-metildiciclohexilamina (1,008 ml, 4,75 mmol, 3,0 equiv). Se agitó la reacción a 23°C durante 15 min., seguido por la adición de 2-ciclopenten-1-ona (0,641 ml, 7,92 mmol, 5,0 equiv) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (81 mg, 0,158 mmol, 0,1 equiv). Se tapó el recipiente de reacción, se desgasificó y se rellenó con argón y se calentó a 105°C. Tras 6 h, se enfrió la reacción hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró a vacío y se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice (eluyente: metanol al 0,5-3%/diclorometano), proporcionando 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enona. EM (ESI, ion pos) m/z: 344,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,015.

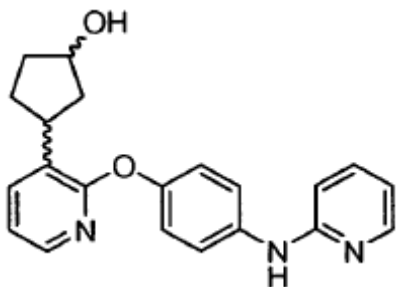


EJEMPLO 243: 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENTANOL



ETAPA 1. 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENT-2-ENOL

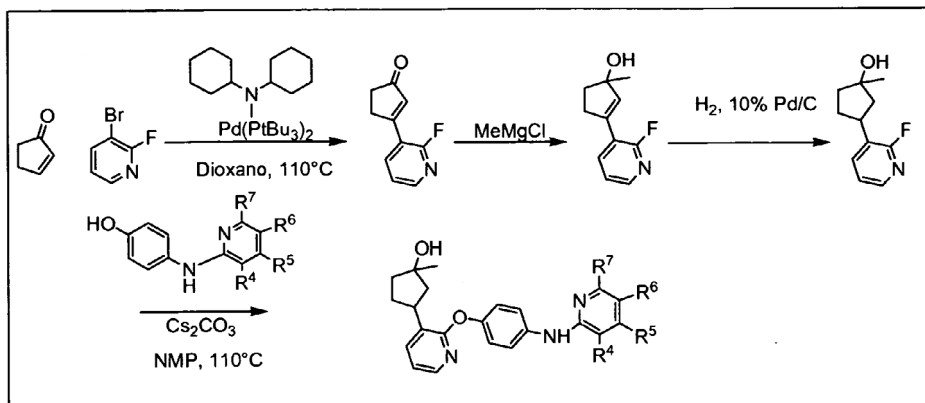
Se enfrió una suspensión de 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enona (791 mg, 2,304 mmol, ejemplo 1) en tetrahidrofurano (150 ml) y metanol (15,00 ml) hasta 0°C bajo nitrógeno y se trató con borohidruro de sodio (349 mg, 9,21 mmol, 4,0 equiv) en 4 lotes a lo largo de 15 min. Se calentó la reacción hasta 23°C y se agitó bajo nitrógeno. Tras 24 h, se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml). Se diluyó la suspensión con EtOAc (250 ml) y se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: metanol al 1-4%/diclorometano), proporcionando 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enol.

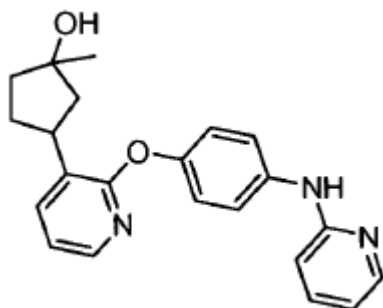


ETAPA 2. 3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENTANOL

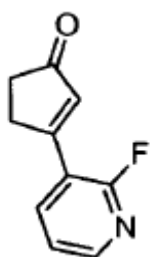
Se trató una disolución de 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enol (190 mg, 0,550 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (58,5 mg, 0,055 mmol, 0,1 equiv). Se purgó la mezcla de reacción con ciclos de vacío-hidrógeno (3x) y se agitó a 23°C bajo hidrógeno. Tras 5 h, se calentó la reacción hasta 45°C. Tras 24 h, se enfrió la reacción hasta 23°C y se filtró a través de Celite. Se lavó la torta de filtro con tetrahidrofurano (100 ml), se combinaron los filtrados, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: metanol al 0,5-4%/diclorometano), proporcionando 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol (94 mg, rendimiento del 49%). EM (ESI, ion pos) m/z: 348,1 (M+1). Cl₅₀ (μM) 0,010.

ESQUEMA 29



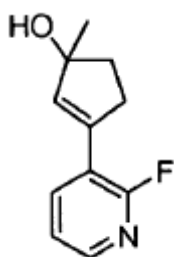


EJEMPLO 244: 1-METIL-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENTANOL



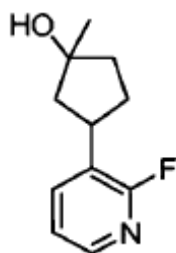
ETAPA 1: 3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CICLOPENT-2-ENONA

- 5 A un matraz de fondo redondo se le añadió bis(tri-*t*-butil)fosfina-paladio (0,591 g, 1,156 mmol) antes de sellar y evacuar y rellenar con nitrógeno. Posteriormente, se añadieron ciclopent-2-enona (7,48 ml, 93 mmol), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (14,73 ml, 69,4 mmol) y 3-bromo-2-fluoropiridina (4,07 g, 23,13 mmol) antes de añadir dioxano (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 110°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/diclorometano) para dar 3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclopent-2-enona, se proporcionó como un sólido de color naranja. EM (ESI, ion pos) *m/z*: 178,0 (*M*+1).
- 10



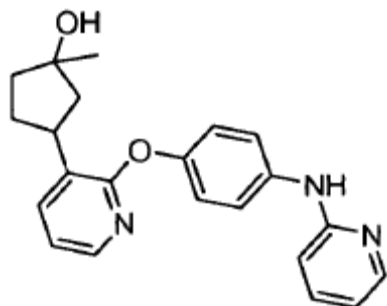
ETAPA 2: 3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOPENT-2-ENOL

- 15 A una disolución de 3-(2-fluoropiridin-3-il)ciclopent-2-enona (1 g, 5,64 mmol) en THF (28,2 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,70 ml, 14,11 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se agitó la disolución de color marrón oscuro durante 3 h a temperatura ambiente antes de extinguirla lentamente con cloruro de amonio acuoso. Se diluyó la reacción bruta con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener un aceite de color marrón oscuro a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclopent-2-enol como un aceite transparente. EM (ESI, ion pos) *m/z*: 194,1 (*M*+1).
- 20



ETAPA 3: 3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILCICLOPENTANOL

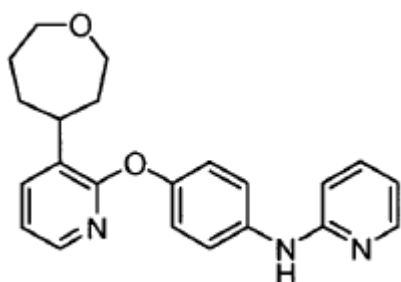
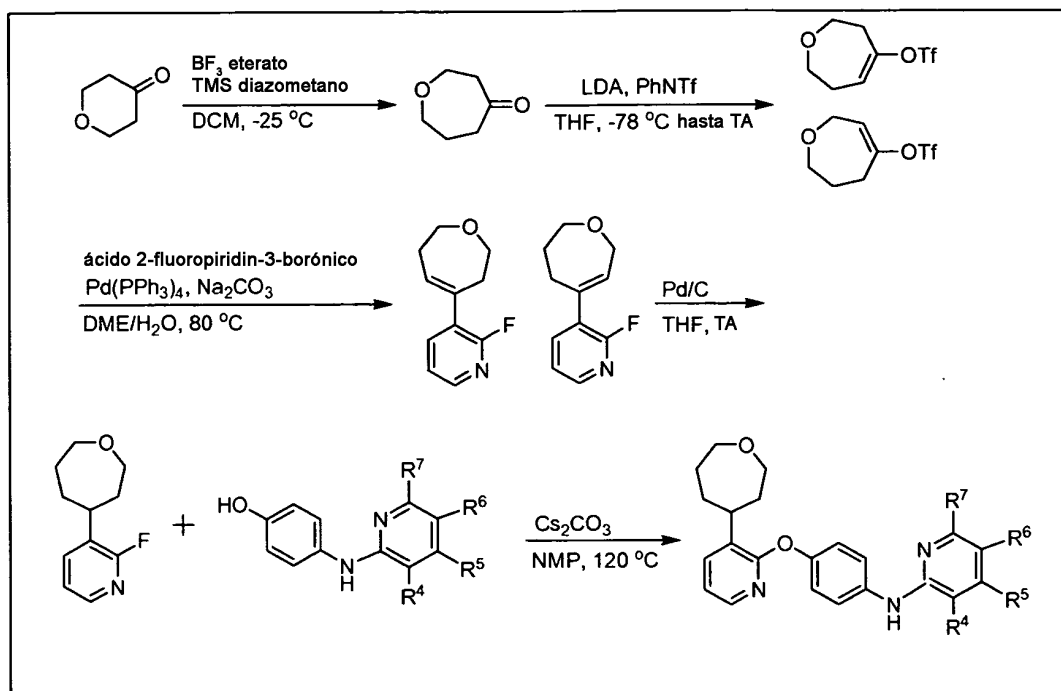
5 A un matraz de fondo redondo de 150 ml se le añadieron 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclopent-2-enol (282,8 mg, 1,449 mmol, rendimiento del 78%) y etanol (14,900 ml) antes de añadir paladio sobre carbono, al 10% en peso (150 mg, 1,410 mmol) seguido por un aclarado con tetrahidrofurano (3,73 ml). Se purgó de aire el recipiente de reacción y se rellenó con hidrógeno antes de agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos) m/z: 196,2 (M+1).



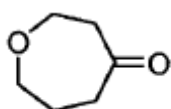
10 ETAPA 4: 1-METIL-3-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CICLOPENTANOL

15 A un vial para microondas 20 ml se le añadieron carbonato de cesio (834 mg, 2,56 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (191 mg, 1,024 mmol) y 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilciclopentanol (200 mg, 1,024 mmol) seguido por NMP (2049 μ l). Se calentó la suspensión espesa hasta 200°C durante 3 h en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upsala, Suecia). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (35 ml) y se lavó con NaOH 5 N (5x30 ml) antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para obtener un aceite de color naranja oscuro a presión reducida. Se disolvió el aceite en 2 ml de DMSO y se transfirió a un vial para HPLC preparativa a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m. Se purificó el compuesto bruto en tres alícuotas a lo largo de 25 minutos por muestra (del 5% de TFA al 0,1% en ACN:TFA al 0,1% en agua al 80% a lo largo de 15 minutos con un mantenimiento de diez minutos al 80%) en una HPLC Prominence Prep de Shimadzu. Se recogieron los picos principales y se diluyeron con DCM (40 ml) antes de lavar con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x40 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida proporcionando el producto como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 362,3 (M+1). Cl_{50} (μ M) 0,035.

ESQUEMA 30

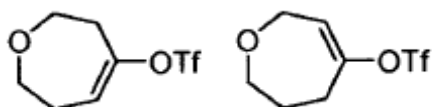


EJEMPLO 245: N-(4-(3-(OXEPAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



5 ETAPA 1. OXEPAN-4-ONA

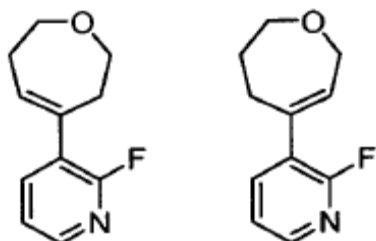
10 A una disolución con agitación de dihidro-2H-piran-4-(3H)-ona (9,23 ml, 100 mmol) y dietil-eterato de trifluoruro de boro (13,80 ml, 110 mmol) en DCM (400 ml) a -25°C se le añadió lentamente (trimetilsilil)diazometano (54,90 ml, 110 mmol, 2,0 M en hexanos) mediante jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a -25°C durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de amonio sat.:hidróxido de amonio 10:1, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar oxepan-4-ona.



15 ETAPA 2. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE (E)-2,3,6,7-TETRAHIDROOXEPIN-4-ILO Y TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE (E)-2,5,6,7-TETRAHIDROOXEPIN-4-ILO

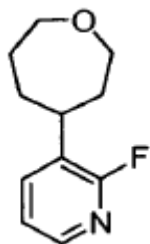
A una disolución con agitación de diisopropilamina (1,97 ml, 14,1 mmol) en THF (20 ml) a -78°C bajo una atmósfera

de argón se le añadió n-butil-litio (5,40 ml, 13,50 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 35 min. antes de añadir lentamente oxepan-4-ona (1,34 g, 11,74 mmol) en THF (7 ml) mediante jeringa. Se agitó la mezcla durante 30 min. adicionales a -78°C antes de añadir lentamente N-feniltrifluorometanosulfonimida (4,19 g, 11,74 mmol) en THF (10 ml) mediante jeringa. Entonces se agitó la mezcla de reacción durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se concentró parcialmente la mezcla a vacío y después se repartió entre EtOAc:hexanos 3:1 y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2x), se lavó una vez con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla aproximadamente 7:3 de trifluorometanosulfonato de (E)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-ilo:trifluorometanosulfonato de (E)-2,5,6,7-tetrahidrooxepin-4-ilo. Se llevó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.



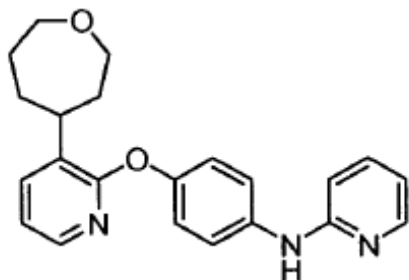
ETAPA 3. (E)-2-FLUORO-3-(2,3,6,7-TETRAHIDROOXEPIN-4-IL)PIRIDINA Y (E)-2-FLUORO-3-(2,5,6,7-TETRAHIDROOXEPIN-4-IL)PIRIDINA

Se añadió carbonato de sodio (15,2 ml, 30,3 mmol, 2,0 M en agua) mediante jeringa a una mezcla con agitación de una mezcla aproximadamente 7:3 de trifluorometanosulfonato de (E)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-ilo:trifluorometanosulfonato de (E)-2,5,6,7-tetrahidrooxepin-4-ilo (2,49 g, 10,11 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (1,43 g, 10,11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,58 g, 0,51 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar una mezcla aproximadamente 7:3 de (E)-2-fluoro-3-(2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)piridina y (E)-2-fluoro-3-(2,5,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)piridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 194,1 (M+1).



ETAPA 4. 2-FLUORO-3-(OXEPAN-4-IL)PIRIDINA

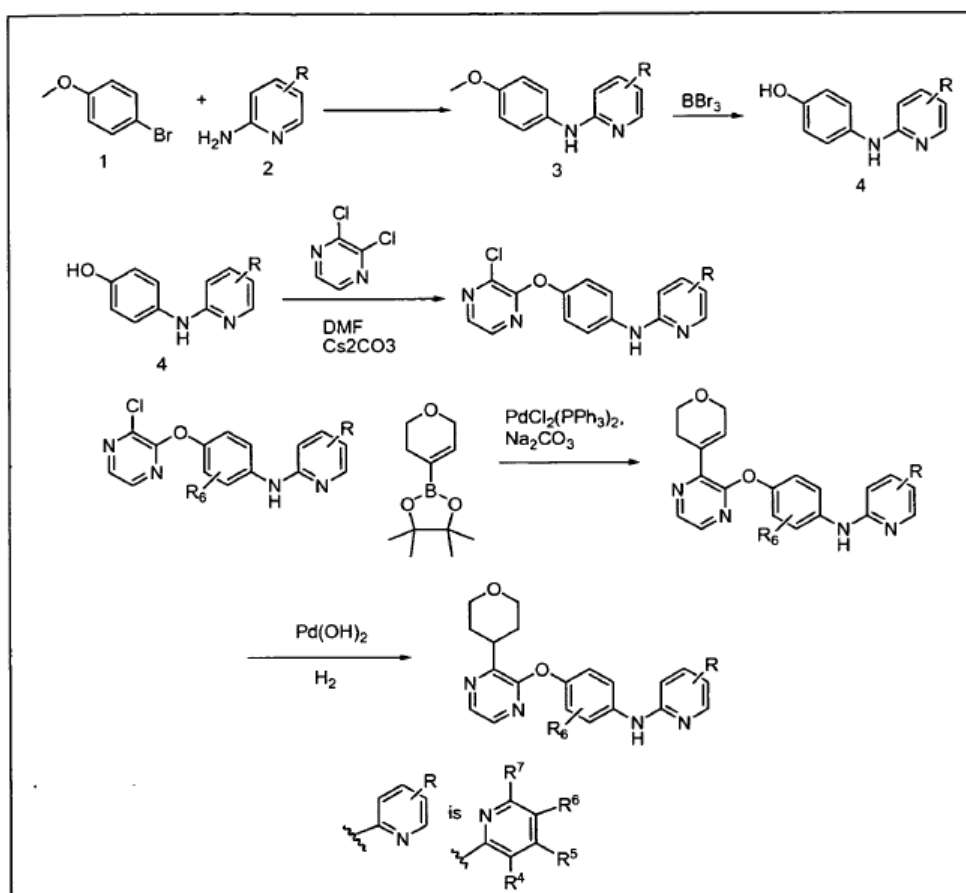
Se añadió paladio (0,20 g, 0,0188 mmol, al 10% en peso sobre carbono activado) a una disolución con agitación de una mezcla aproximadamente 7:3 de (E)-2-fluoro-3-(2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)piridina:(E)-2-fluoro-3-(2,5,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)piridina (0,75 g, 3,88 mmol) en THF (15 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 2-fluoro-3-(oxepan-4-il)piridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 196,1 (M+1).

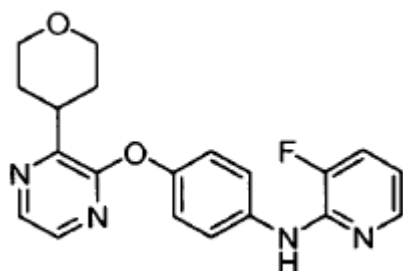


ETAPA 5. N-(4-(3-(OXEPAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

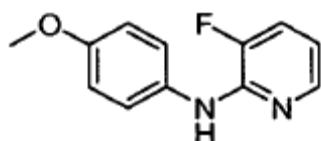
Se mezclaron 2-fluoro-3-(oxepan-4-il)piridina (0,061 g, 0,31 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,18 g, 0,94 mmol) y carbonato de cesio (0,31 g, 0,94 mmol) en NMP (0,75 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 120°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidróxido de sodio acuoso 1 M, se lavaron con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(3-(oxepan-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina EM (ESI, ion pos) m/z: 362,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,026.

ESQUEMA 31



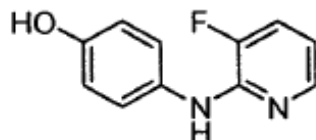


EJEMPLO 246: 3-FLUORO-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



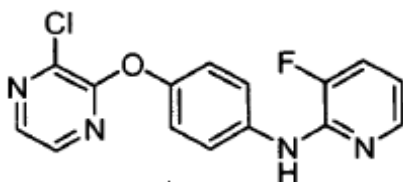
ETAPA 1. 3-FLUORO-N-(4-METOXIFENIL)PIRIDIN-2-AMINA

- 5 Se purgó una disolución de 4-bromo-anisol (1,0 g, 0,0053 mol), 2-amino-3-fluoropiridina (0,9 g, 0,0080 mol) y terc-butóxido de sodio (1,017 g, 0,01 mol) en 20 ml de tolueno mediante nitrógeno durante 15 min. Después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0,10 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,112 g, 0,260 mmol) y se desgasificó adicionalmente la mezcla durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 3,0 h. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo mediante acetato de etilo (20x3 ml). Se filtraron las fases de acetato de etilo combinadas a través de Celite y se lavaron con acetato de etilo. Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (sílice: 100-200 de malla, disolvente: acetato de etilo al 15%:Hexano) para dar el producto deseado. EM (ESI, ion pos) m/z: 219,19 (M+1).
- 10



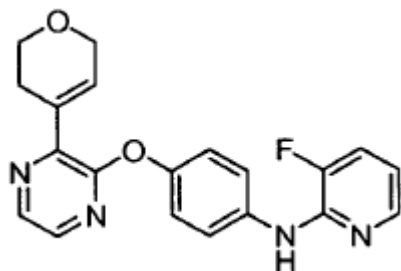
- 15 ETAPA 2. 4-(3-FLUOROPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

- Se enfrió la disolución de 3-fluoro-N-(4-metoxifenil)piridin-2-amina (0,50 g, 0,002 mol) en DCM (20 ml) hasta -40°C y a ello se le añadió gota a gota tribromuro de boro (1,14 g, 0,0045 mol) bajo nitrógeno a lo largo de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a -40°C durante 1 h, después a TA durante otras 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió bicarbonato de sodio saturado. Tras agitar durante 30 min., se extrajo la reacción con acetato de etilo (20x3 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ESI, ion pos) m/z: 205,19 (M+1).
- 20



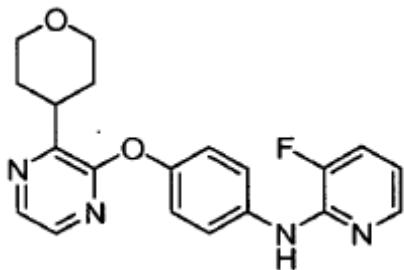
ETAPA 3. N-(4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-3-FLUOROPIRIDIN-2-AMINA

- 25 A una disolución de 4-(3-fluoropiridin-2-ilamino)fenol (1,0 g, 0,048 mol) y 2,3-dicloropirazina (1,01 g, 0,006 mol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,32 g, 0,0096 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se concentró la mezcla de reacción a un alto vacío y se diluyó con agua para conseguir un precipitado. Tras agitar durante 1 h, se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua y éter, se secó para dar el producto deseado como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 317,05 (M+1).



ETAPA 4. N-(4-(3-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-3-FLUOROPIRIDIN-2-AMINA

A un vial para microondas de vidrio se le añadieron N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-amina (0,2824 g, 0,892 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,281 g, 1,337 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,050 g, 0,071 mmol) y carbonato de sodio (0,473 g, 4,46 mmol) en DME (2,378 ml) y agua (0,594 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas modelo Discover® (CEM, Matthews, N.C) a 100°C durante 20 min. (60 vatios, característica Powermax activada, tiempo de aumento de 5 min.). Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 365,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,0217.



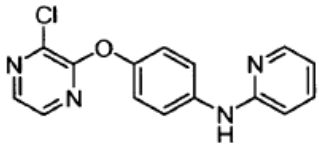
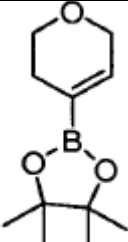
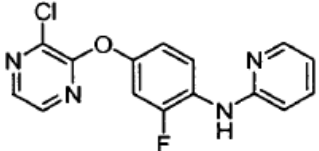
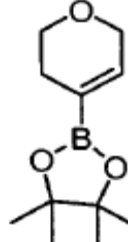
ETAPA 5. 3-FLUORO-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo se le añadió N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-amina (0,1433 g, 0,393 mmol) en acetato de etilo. Se añadió hidróxido de paladio (0,028 g, 0,039 mmol). Se colocó la reacción bajo 276 KPa de presión. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 3-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 367,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01772.

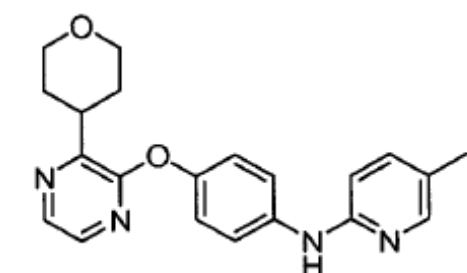
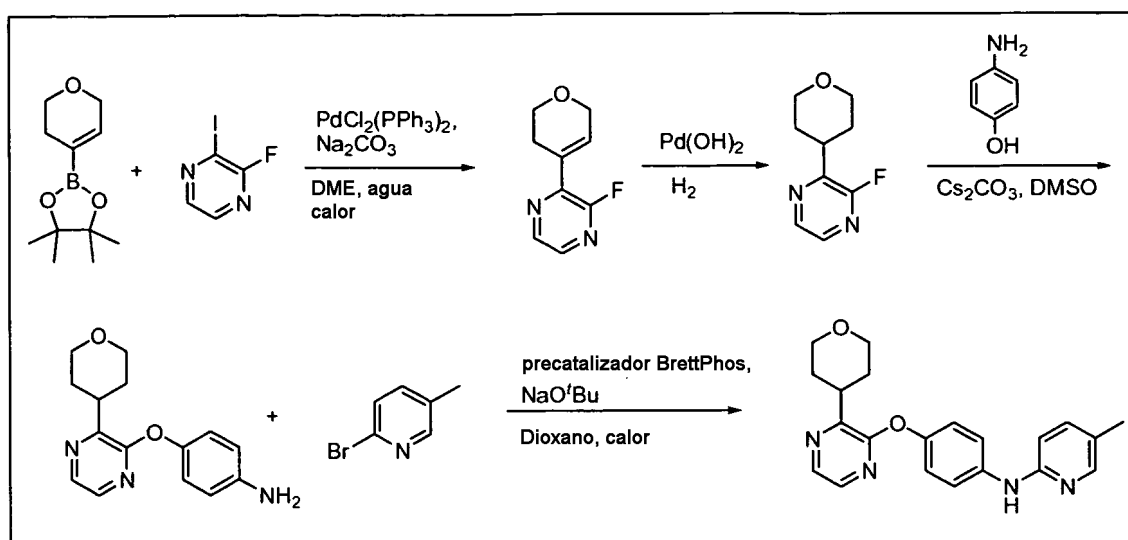
TABLA XIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 247 A 248:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
247		3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	349,1	0,006435
248		N-(2-Fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	367,1	0,02963

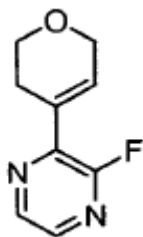
TABLA XIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 247 A 248:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
247	31			
248	31			

ESQUEMA 32



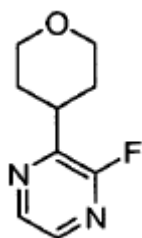
EJEMPLO 249: 5-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRANO-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 2-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-3-FLUOROPIRAZINA

5

A un vial para microondas de vidrio se le añadió 2-fluoro-3-yodopirazina (1,6485 g, 7,36 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,319 g, 11,04 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,413 g, 0,589 mmol) y carbonato de sodio (3,90 g, 36,8 mmol) en DME (19,63 ml) y agua (4,91 ml) para agitar a 80°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluoropirazina. EM (ESI, ion pos) m/z: 181,1.

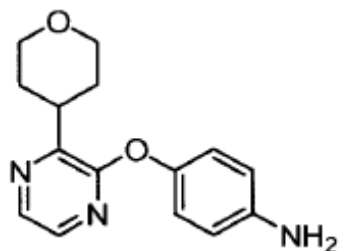


10

ETAPA 2. 2-FLUORO-3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZINA

15

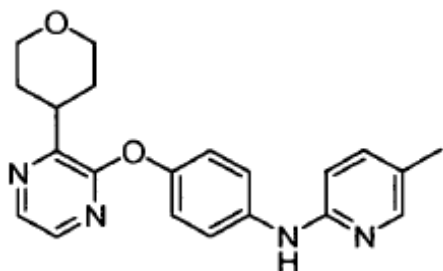
A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluoropirazina (1,1754 g, 6,52 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,458 g, 0,652 mmol) en EtOAc (21,75 ml). Se lavó la mezcla de reacción con argón y después se colocó a vacío tres veces. Después se fijó un globo de hidrógeno a la reacción. Tras agitar durante la noche, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a vacío para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 183,1.



20

ETAPA 3. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

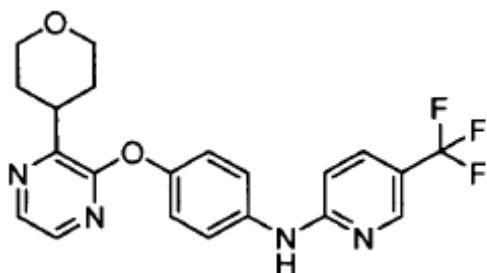
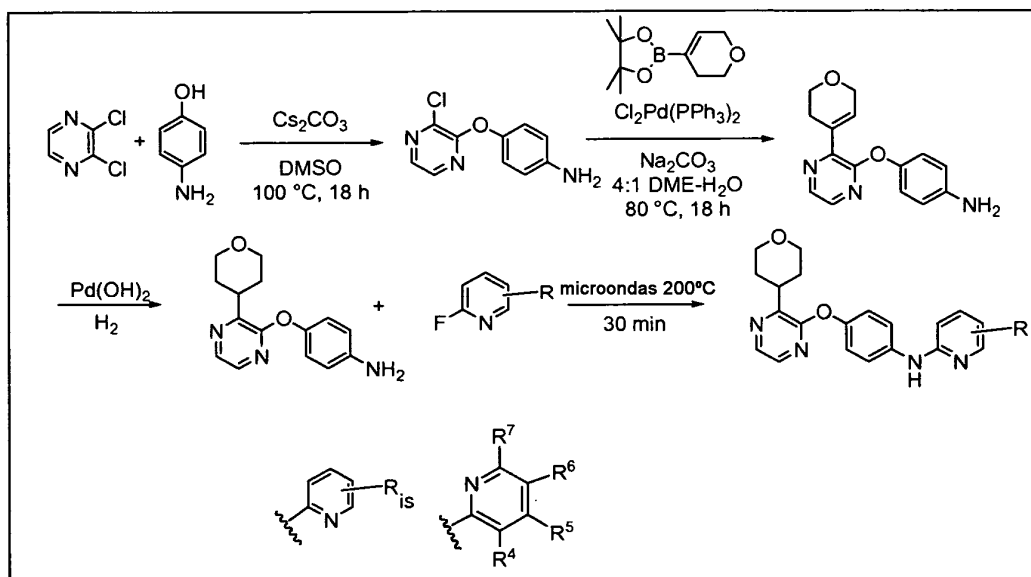
A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina (1,1147 g, 6,12 mmol), 4-aminofenol (0,801 g, 7,34 mmol) y carbonato de cesio (5,98 g, 18,35 mmol) en DMSO (20,39 ml) a 110°C para agitar. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina. EM (ESI, ion pos) m/z: 272,1.



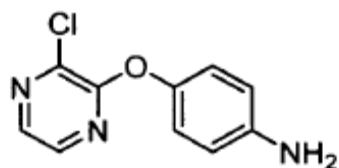
ETAPA 4. 5-METIL-N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

5 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,251 g, 0,925 mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (0,133 g, 0,7708 mmol), precatalizador BrettPHOS (0,012 g, 0,015 mmol) y terc-butoxido de sodio (0,185 g, 1,927 mmol). Se colocó el matraz a vacío, después se lavó con argón. Se añadió dioxano (2,57 ml) y se calentó la reacción hasta 90°C para agitar durante la noche. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 363,1. Cl₅₀ (uM) 0,000178.

ESQUEMA 33

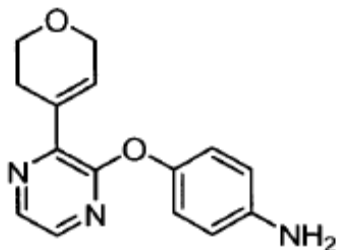


EJEMPLO 250: N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-AMINA



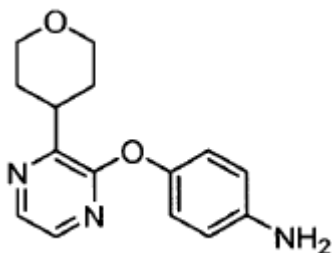
15 ETAPA 1. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

Se agitaron 2,3-dicloropirazina (2,67 ml, 25,6 mmol), 4-aminofenol (2,29 g, 21 mmol) y carbonato de cesio (8,21 g, 25,2 mmol) en dimetilsulfóxido (70 ml) bajo argón a 100°C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en agua (100 ml), dando como resultado la precipitación de un sólido con color de ladrillo. Tras agitar durante 10 min., se filtró la suspensión espesa de color marrón para dar una recogida relativamente pura de 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)anilina (3,67 g, rendimiento del 79%) como un sólido con color de ladrillo. [M+1]=222,1.



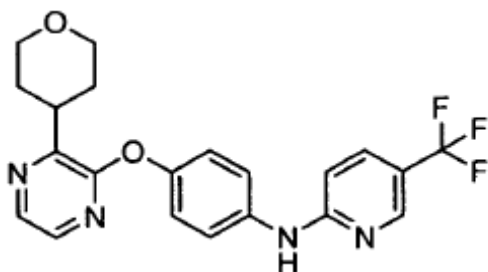
ETAPA 2. 4-(3-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

En un tubo sellado se colocaron 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)anilina (1 g, 4,51 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,42 g, 6,77 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,25 g, 0,36 mmol), carbonato de sodio (2,39 g, 22,5 mmol) y 18 ml de DME-agua 4:1. Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se agitó la reacción a 80°C durante 18 h. Se diluyó la reacción enfriada con CH₂Cl₂ y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃; se reextrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (1x). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 10% al 50% (MeOH al 10%)/Hexanos) proporcionó 4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (1,09 g, rendimiento del 90%) como un sólido de color amarillo claro. [M+1]=270,1.



ETAPA 3. 4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

A una disolución de 4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (1,09 g, 4,0 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo, tipo E101 NEW de Degussa (0,284 g, 0,405 mmol) y se hidrogenó (presión con globo de doble pared) a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío y se sometió a cromatografía mediante cromatografía en columna flash (EtOAc del 20% al 80%/Hexanos) para dar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,648 g, rendimiento del 59%) como un sólido de color blanco. [M+1]=272,0.



ETAPA 4. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se combinaron 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,1 g, 0,37 mmol) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)puridina (0,073 ml, 0,44 mmol) en un tubo sellado y se irradiaron de manera limpia en un sintetizador de microondas a 180°C durante 30 min., seguido por 200°C durante 30 min. Se sometió directamente la mezcla de reacción enfriada a cromatografía mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 15% al 50%/Hexanos)

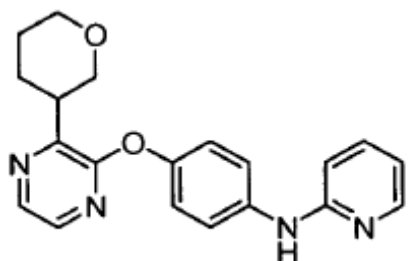
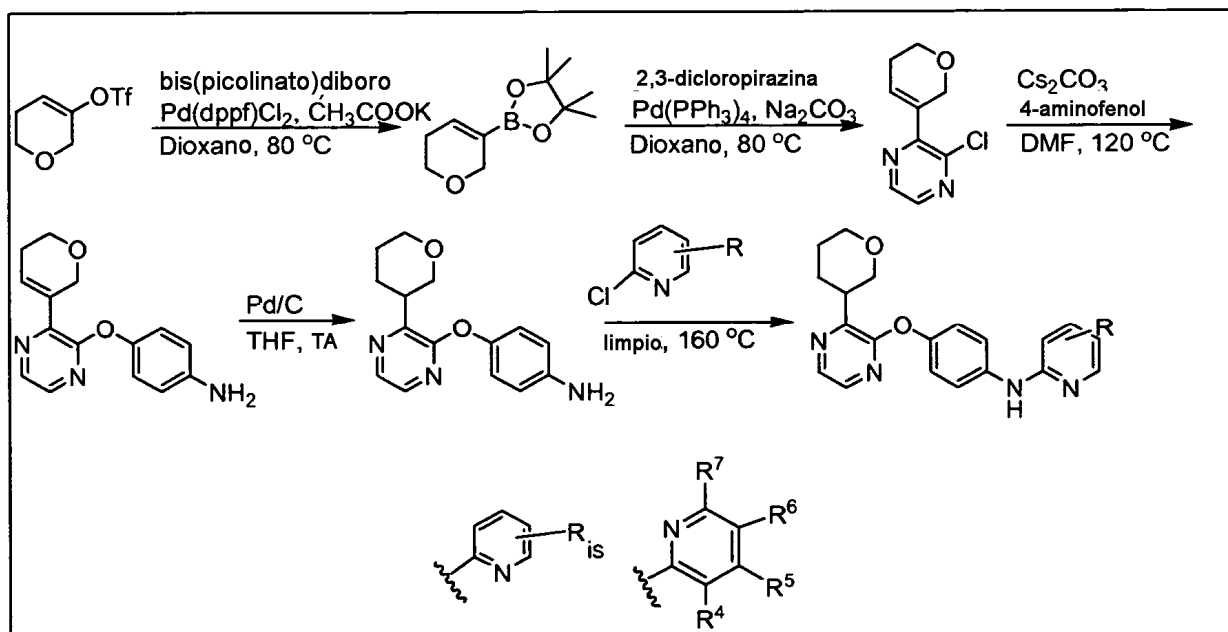
para proporcionar N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,105 g, rendimiento del 68,4%) como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 417,0. Cl₅₀ (uM) 0,064.

TABLA XIIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 251 A 252:

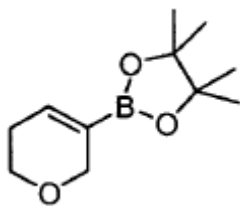
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
251		5-Etil-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	377,1	0,003
252		5-Metoxi-N-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	379,1	0,002

TABLA XIIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 251 A 252:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
251	33			
252	33			



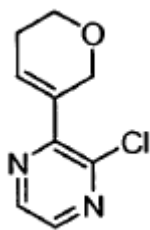
EJEMPLO 253: N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



5 ETAPA 1. 2-(5,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

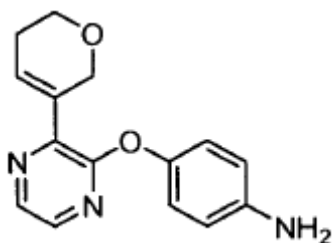
Se mezclaron trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (1,83 g, 7,88 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,20 g, 8,67 mmol), complejo de dicloruro de [1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (ii) con diclorometano (0,193 g, 0,236 mmol) y acetato de potasio (1,48 ml, 23,65 mmol) en dioxano (30 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

10



ETAPA 2. 2-CLORO-3-(5,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZINA

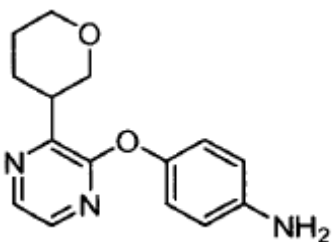
5 Se añadió carbonato de sodio (6,48 ml, 12,95 mmol, 2,0 M en agua) a una mezcla con agitación de 2,3-dicloropirazina (1,28 ml, 8,63 mmol), 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,91 g, 4,32 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,50 g, 0,43 mmol) en dioxano (16 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con agua, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-cloro-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazina. EM (ESI, ion pos) m/z: 197,0 (M+1).



10

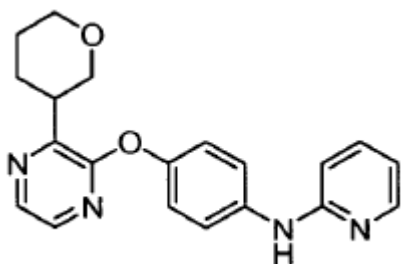
ETAPA 3. 4-(3-(5,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

15 Se mezclaron 2-cloro-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazina (0,13 g, 0,68 mmol), 4-aminofenol (0,15 g, 1,35 mmol) y carbonato de cesio (0,44 g, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo para microondas. Se selló el tubo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua para dar 4-(3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxy)anilina. EM (ESI, ion pos) m/z: 270,1 (M+1).



ETAPA 4. 4-(3-(TETRAHIIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)ANILINA

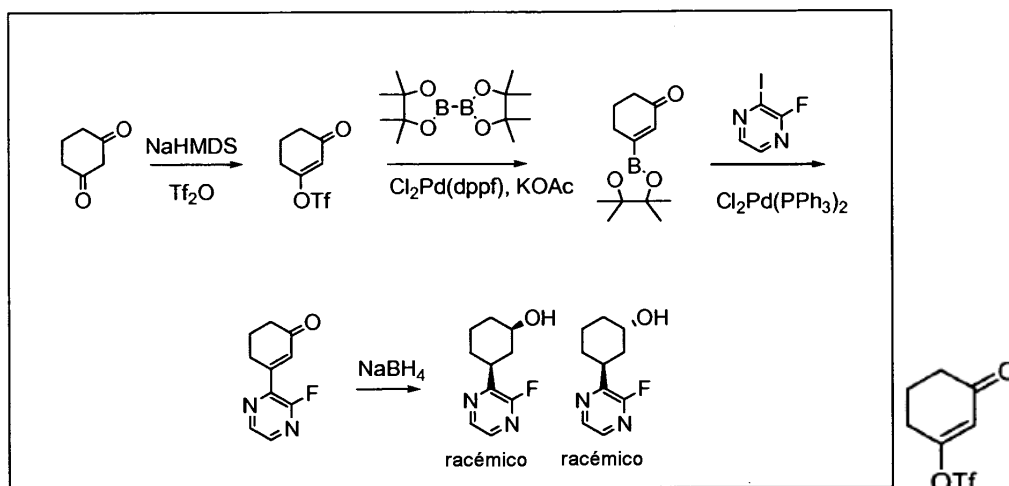
20 Se añadió paladio (10 mg, 0,0094 mmol, al 10% en peso sobre carbono activado) a una disolución con agitación de 4-(3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxy)anilina (0,16 g, 0,59 mmol) en THF (3 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxy)anilina. EM (ESI, ion pos) m/z: 272,1 (M+1).



ETAPA 5. N-(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

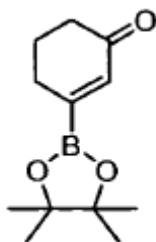
Se mezclaron juntas de manera limpia 4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)anilina (0,10 g, 0,38 mmol) y 2-cloropiridina (0,072 ml, 0,76 mmol) en un tubo para microondas. Se selló el tubo y se agitó a 120°C durante 45 min. antes de calentarse hasta 160°C y agitarse durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 349,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,021.

ESQUEMA 35A



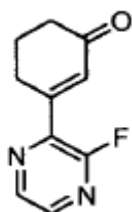
ETAPA 1: TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3-OXOCICLOHEX-1-ENILO

Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (102 ml, 102 mmol) a una disolución de ciclohexano-1,3-diona (11,4 g, 102 mmol) en THF (200 ml) a -50°C. Se agitó la mezcla a -50°C durante 15 min. y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (30,1 g, 107 mmol) a través de un embudo de adición. Tras completarse la adición se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta TA. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta -30°C y se añadieron lentamente 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo la fase acuosa restante con EtOAc (2x400 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 10% en hexanos) proporcionó trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 245,0(M+1).



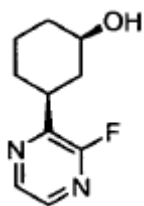
ETAPA 2. 3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)CICLOHEX-2-ENONA

Se suspendieron trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo (9 g, 36,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,30 g, 40,5 mmol) y acetato de potasio (7,23 g, 73,7 mmol) en 100 ml de dioxano. Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y se añadió dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (2,107 g, 2,58 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 3 h, se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (300 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3x200 ml). Se lavó la fase orgánica combinada mediante salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 20% en hexanos) proporcionó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona como cristales incoloros.

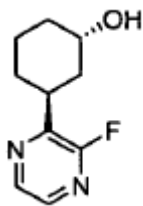


ETAPA 3. 3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEX-2-ENONA

Se suspendieron 2-fluoro-3-yodopirazina (2,5 g, 11,16 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona (3,10 g, 13,95 mmol) y carbonato de sodio (3,55 g, 33,5 mmol) en DME (20 ml) y agua destilada (5 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla resultante durante 3 minutos y se añadió diclorobis(trifenilfosfino)paladio (ii) (0,431 g, 0,614 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas, se enfrió la reacción hasta TA y se añadió agua (200 ml). Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 20% en hexanos) proporcionó 3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohex-2-enona como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 193,1 (M+1).



racémico

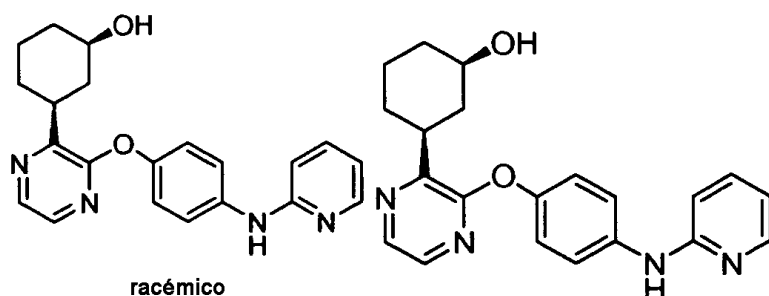
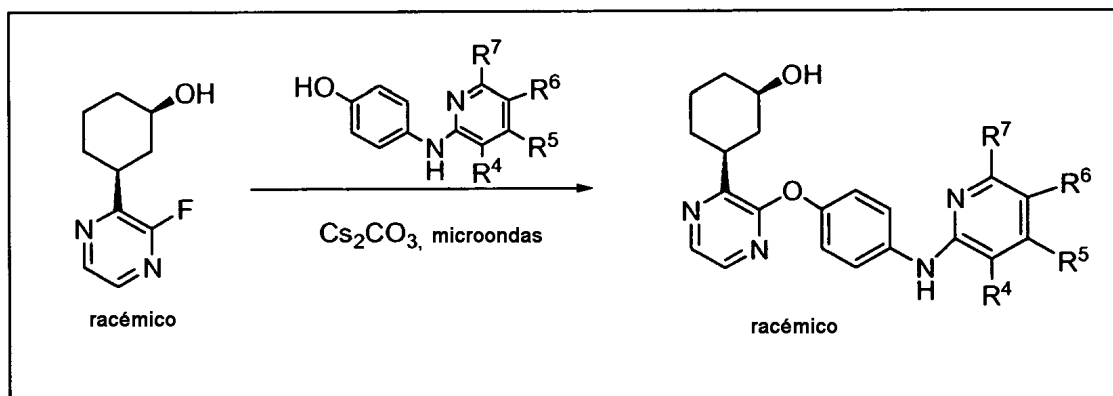


racémico

ETAPA 4. (RAC)-CIS-3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL Y (RAC)-TRANS-3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL

Se añadió en porciones borohidruro de sodio (295 mg, 7,80 mmol) a una disolución de 3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohex-2-enona (500 mg, 2,60 mmol) en MeOH (15 ml) a TA. Tras completarse la adición se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 minutos. Entonces se enfrió en un baño hielo-agua, se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 20% en hexanos) proporcionó (rac)-cis-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol y (rac)-trans-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol como aceites incoloros. EM (ESI, ion pos) m/z: 197,0 (M+1) y EM (ESI, ion pos) m/z: 197,0 (M+1), respectivamente.

ESQUEMA 35B

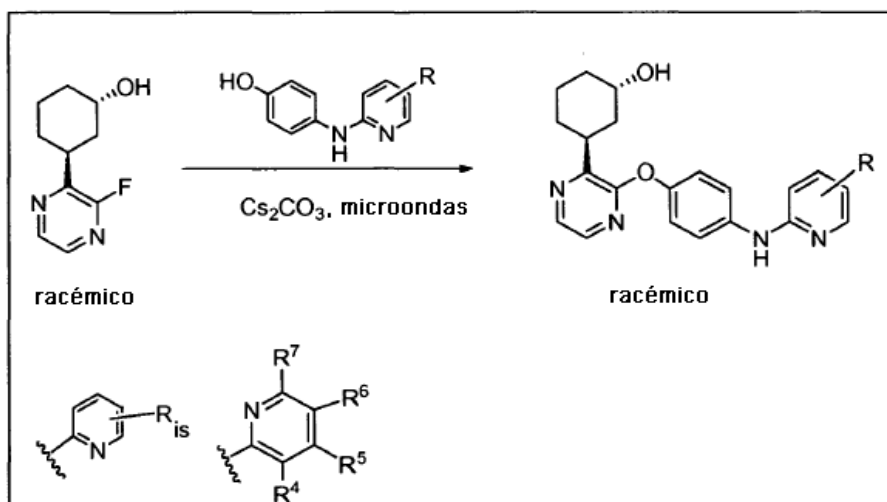


EJEMPLO 254: (RAC)-C/S-3-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL

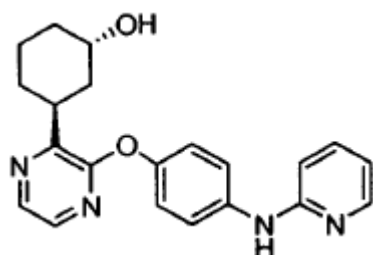
5 Se calentó una mezcla de (rac)-cis-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol, preparado según el esquema 35A, (48 mg, 0,245 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (91 mg, 0,489 mmol) y carbonato de cesio (159 mg, 0,489 mmol) en NMP (2 ml) en un reactor de microondas de Biotage™ a 150°C durante 0,5 h. Se repartió la mezcla entre H₂O (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100x50,0 mm, H₂O del 10% al 95%/MeCN, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para proporcionar (rac)-cis-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 363,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,02837.

10

ESQUEMA 36



15

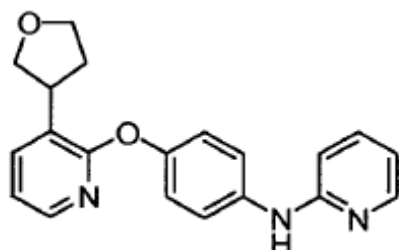
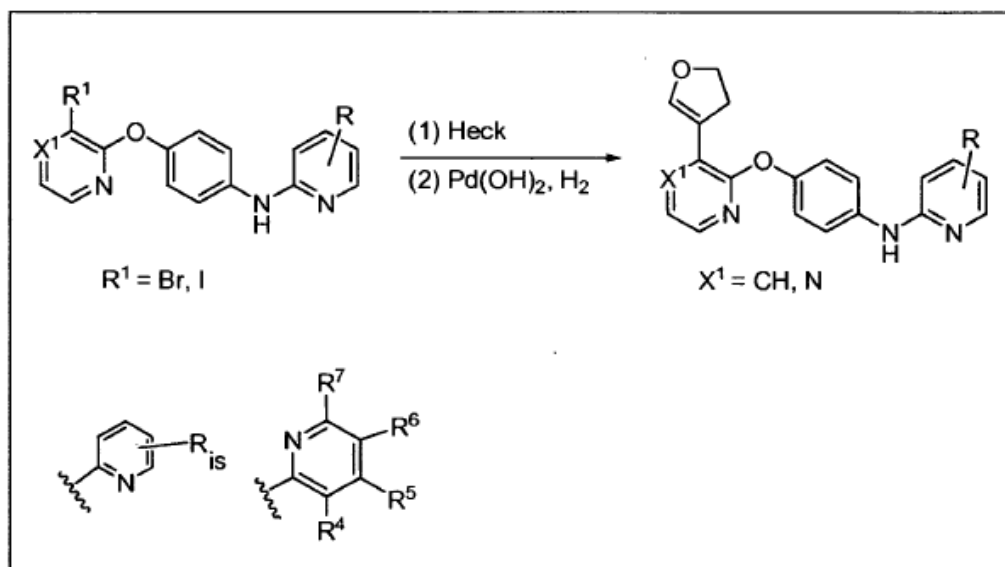


racémico

EJEMPLO 255: (RAC)-TRANS-3-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)CICLOHEXANOL

Se calentó una mezcla de (rac)-trans-3-(3-fluoropirazin-2-il)ciclohexanol (35 mg, 0,178 mmol), preparado según el esquema 35A, 4-(piridin-2-ilamino)fenol (66,4 mg, 0,357 mmol) y carbonato de cesio (116 mg, 0,357 mmol) en NMP (1 ml) en un reactor de microondas de Biotage™ a 150°C durante 30 min. Se repartió la mezcla entre H₂O (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se concentraron a presión reducida y se purificó el aceite de color marrón resultante mediante HPLC de fase inversa (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100x50,0 mm, H₂O del 10% al 95%/MeCN, TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se neutralizaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para proporcionar (rac)-trans-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 363,0(M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01049.

ESQUEMA 37



EJEMPLO 256 N-(4-(3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se tapó un recipiente para microondas de 20 ml que contenía N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxy)fenil)piridin-2-amina (0,603 g, 1,762 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (0,094 g, 0,184 mmol) bajo una atmósfera de argón. Al recipiente se le añadieron DMF (3 ml), 2,5-dihidrofurano (0,700 ml, 9,26 mmol) y N-metildiciclohexilamina (1,000 ml, 4,71 mmol). Se calentó el recipiente a 80°C durante 8 h. Se diluyó la mezcla de reacción con THF (10 ml) y se filtró.

A la mezcla se le añadió hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo, tipo E101 ne/w de Degussa (0,221 g, 0,315 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se evacuó/purgó la mezcla con hidrógeno (globo, 3x) y se agitó a TA durante 7 h. Se filtró la reacción a través de un filtro de jeringa y se evaporó el filtrado sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco, (80 gramos)) eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ (0:1 → 3:97) para dar 256 mg de un alquitrán de color naranja claro. Se disolvió el material en MeOH y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Gilson; columna Gemini-NX 10 C18 110A AXIA, 100x50 mm) eluyendo con TFA al 0,1%-H₂O:TFA al 0,1%-CH₃CN (9:1 → 1:9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH y se cargó sobre un cartucho de SCX 2 eluyendo con MeOH después con NH₃ 2 M en MeOH para dar un sólido cristalino de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 334,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01027.

TABLA XIII A: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 257 A 263:

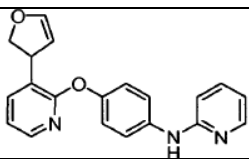
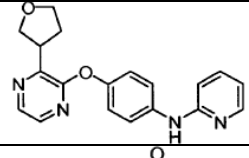
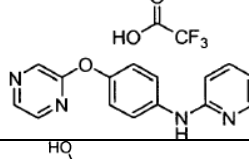
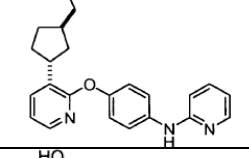
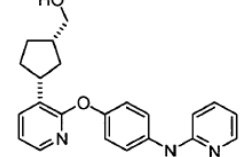
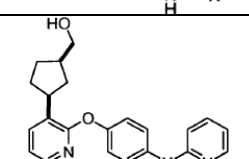
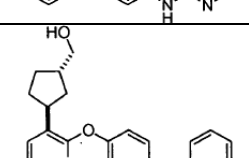
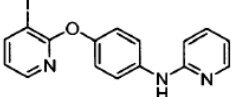
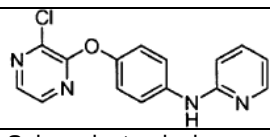
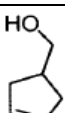
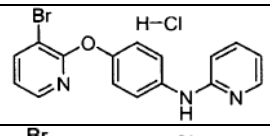
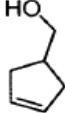
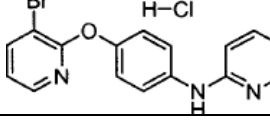
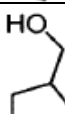
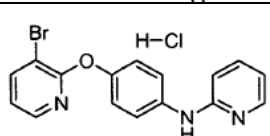
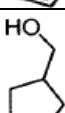
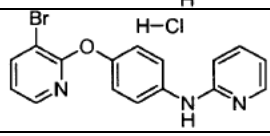
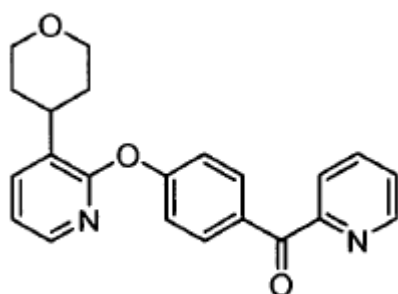
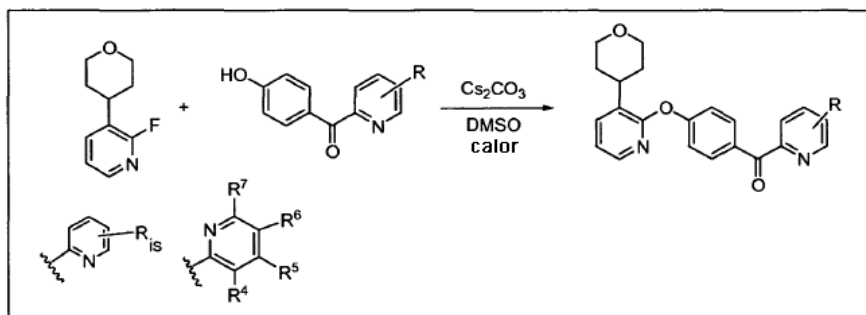
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
257		N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	332	0,06603
258		N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	335	0,01785
259		2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	265	1,274
260		((1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol	362	0,01122
261		((1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol	362	0,01269
262		((1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol	362	0,01486
263		((1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol	362	0,01263

TABLA XIII B: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 257 A 263:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
257	37			Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NCl, NaOAc, DMF, TA 2,5 d

258	37			Purificado mediante HPLC de fase inversa; obtención de base libre
259	37		Subproducto de la reacción anterior	Purificado mediante HPLC de fase inversa
260	37			Purificado mediante separación quiral; estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente
261	37			Purificado mediante separación quiral; estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente
262	37			Purificado mediante separación quiral; estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente
263	37			Purificado mediante separación quiral; estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente

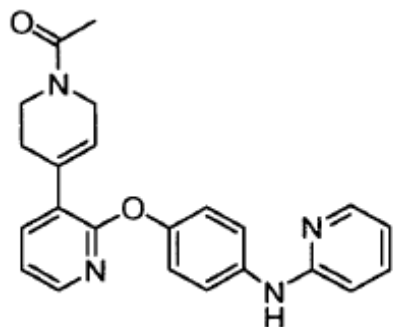
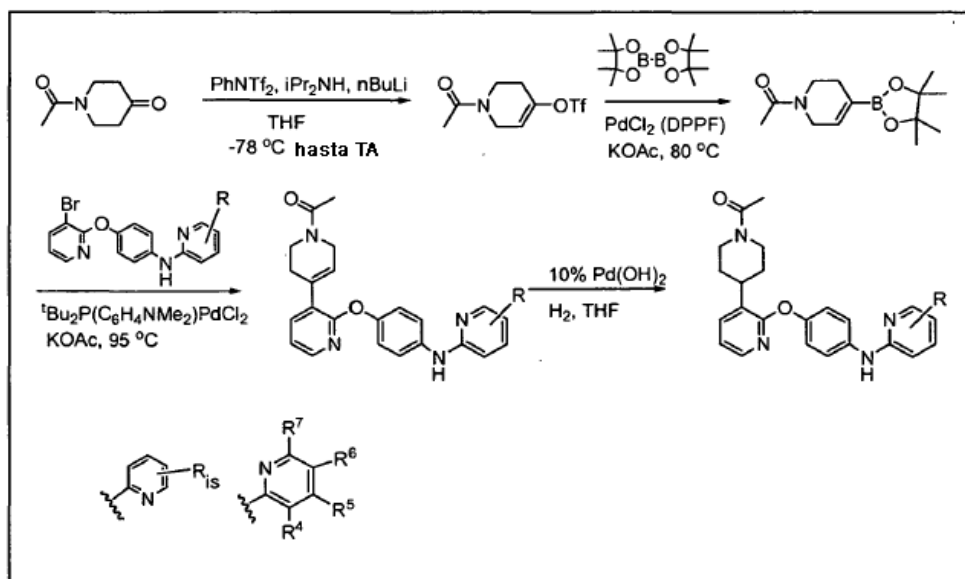
ESQUEMA 38



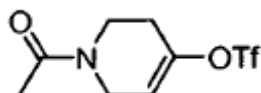
EJEMPLO 264: PIRIDIN-2-IL(4-(3-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)METANONA

- 5 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 2-fluoro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridina (0,4000 g, 2,207 mmol), (4-hidroxifenil)(piridin-2-il)metanona (0,660 g, 3,31 mmol) y carbonato de cesio (2,158 g, 6,62 mmol) en N-Metil-2-pirrolidinona (7,36 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Initiator de Biotage a 180°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico con agua, NaCl sat., se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 361,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,5561.
- 10

ESQUEMA 39

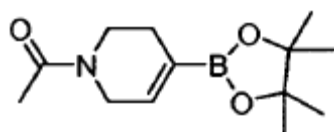


EJEMPLO 265. 1-(4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA



5 ETAPA 1. TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 1-ACETIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-ILO

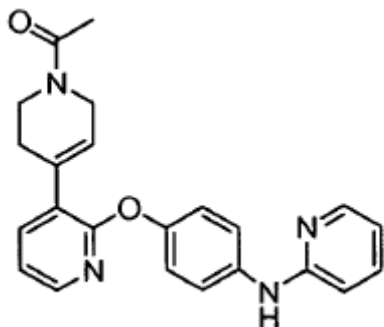
Se llevó diisopropilamina (18,0 ml, 128 mmol) a 50 ml de THF y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota butil-litio, 2,5 M en hexanos (51,0 ml, 128 mmol). Tras 10 min., se añadió 1-acetilpiperidin-4-ona (15,0 g, 106 mmol) en 60 ml de THF con agitación rigurosa. Tras 30 min., Se añadió gota a gota N-feniltriflimida (41,8 g, 117 mmol) en 120 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, después se dejó calentar lentamente hasta TA durante 16 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante NaHCO₃ saturado, seguido por extracción con EtOAc y ácido cítrico al 5%. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N (2x), agua (2x) y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 60%/hexanos) proporcionó trifluorometanosulfonato de 1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo como un aceite de color amarillo.



15 ETAPA 2. 1-(4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA

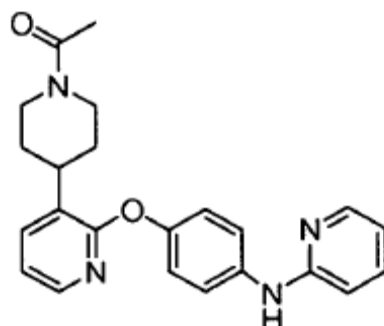
Se llevaron trifluorometanosulfonato de 1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (6,77 g, 24,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,92 g, 27,3 mmol), acetato de potasio (2,93 g, 49,6 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (ii) con diclorometano (1,01 g, 1,24 mmol) a dioxano (83 ml). Se purgó la mezcla con nitrógeno y después se calentó hasta 80°C. Tras 16 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con 150 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, después se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 90%/hexanos) proporcionó 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona como un aceite de color naranja. EM (ESI, ion pos) m/z: 252,1 (M+1).



ETAPA 3. 1-(4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA

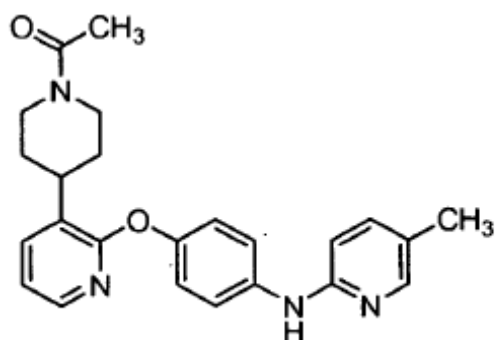
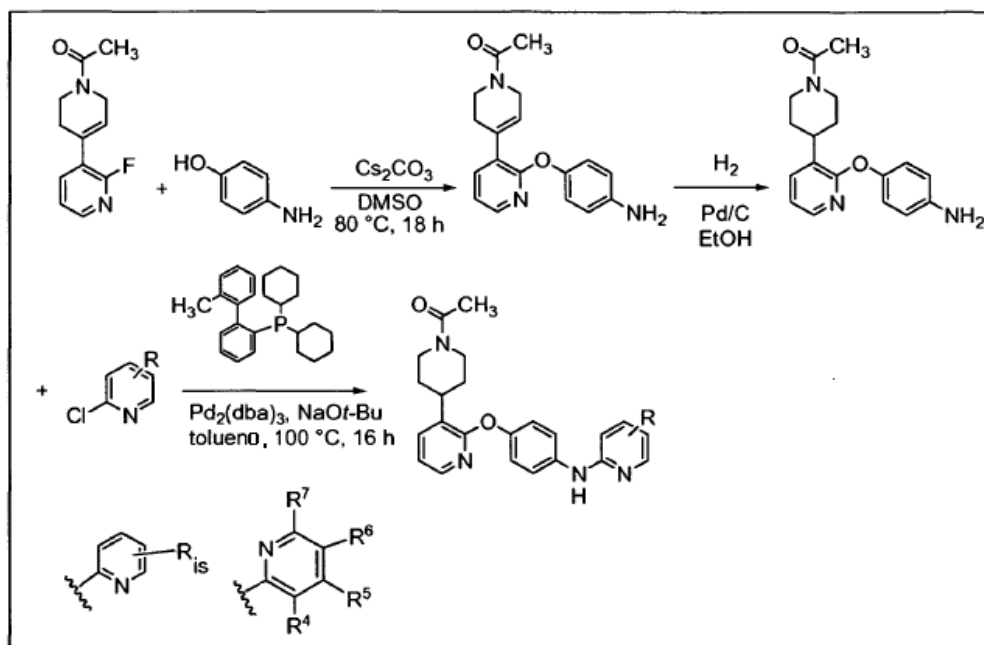
Se llevaron clorhidrato de N-(4-(3-bromopiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,388 g, 1,14 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (0,30 g, 1,2 mmol), acetato de potasio (0,60 g, 10,2 mmol) y amphos (0,063 g, 0,090 mmol) a 12 ml de una mezcla 3:1 de acetonitrilo y agua. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó hasta 90°C durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 30 ml de salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración a presión reducida, seguido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 10 al 100%/hexano, después MeOH al 5% en EtOAc) proporcionó 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 387,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002698.



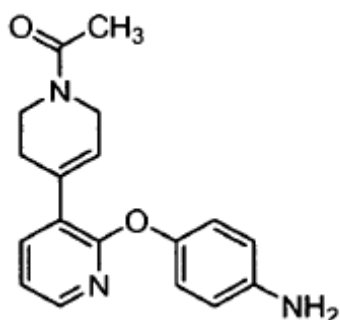
EJEMPLO 266: 1-(4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

Se suspendieron 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (0,15 g, 0,39 mmol), ácido acético glacial (0,090 ml, 1,5 mmol) e hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo (0,055 g, 0,078 mmol) en THF (7,8 ml) en un reactor de presión. Se hidrogenó la mezcla a 345 KPa durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y al filtrado se le añadió hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo (0,055 g, 0,078 mmol). Se hidrogenó la mezcla a 345 KPa durante otras 24 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con THF. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en DCM y se trató con Na₂CO₃ sólido. Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 10% al 100% en hexano, después MeOH al 5% en EtOAc para proporcionar 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 389,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002844.

ESQUEMA 40

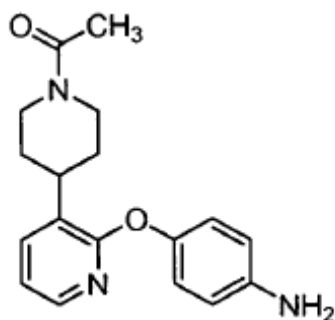


EJEMPLO 267: 1-(4-(2-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



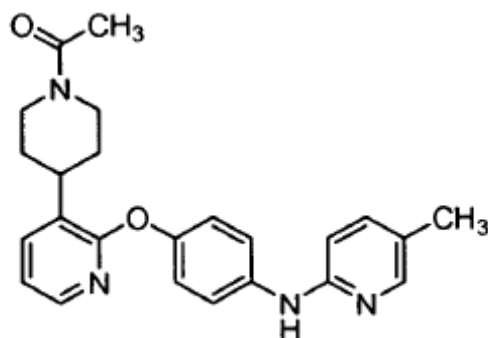
5 ETAPA 1. 1-(4-(2-(4-AMINOFENOXI)PIRIDIN-3-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA

A una disolución de 1-(4-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (1,68 g, 7,63 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml) bajo argón se le añadió carbonato de cesio (2,73 g, 8,39 mmol), seguido por 4-aminofenol (0,874 g, 8,01 mmol). Se agitó la reacción a 80°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con EtOAc y se lavó con agua; se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 50%/Hexanos) proporcionó 1-(4-(2-(4-aminofenoxi)-piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 310,0 (M+1).



ETAPA 2. 1-(4-(2-(4-AMINOFENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

5 A una disolución de 1-(4-(2-(4-aminofenoxy)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (0,98 g, 3,17 mmol) en etanol (16 ml) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono (0,1 g, 0,094 mmol) y se hidrogenó (presión en globo de doble pared) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío y se sometió a cromatografía mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 80%/Hexanos) para dar 1-(4-(2-(4-aminofenoxy)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido de color tostado claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 312,0 (M+1).



10 ETAPA 3. 1-(4-(2-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

15 En un tubo sellado se añadieron 1-(4-(2-(4-aminofenoxy)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona (0,11 g, 0,37 mmol), 2-cloro-5-metilpiridina (0,043 g, 0,33 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,019 g, 0,02 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (0,012 g, 0,034 mmol), terc-butoxido de sodio (0,097 g, 1,01 mmol) y tolueno (1,6 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se agitó la reacción a 100°C durante 16 h. Se diluyó la reacción enfriada con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 80%(MeOH al 10%)/Hexanos) dio una recogida en bruto del producto deseado. La purificación adicional mediante HPLC de fase inversa proporcionó 1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxy)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 403,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002844.

20 TABLA XIVA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 268 A 273:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
268		1-(4-(2-(4-(3-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxy)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona	407,1	0,012

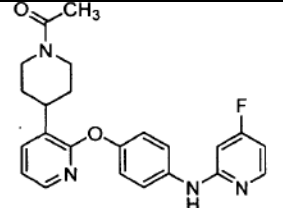
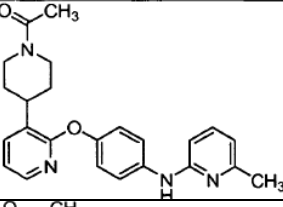
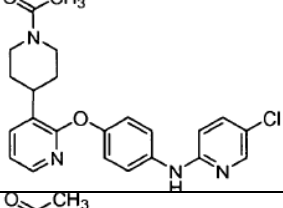
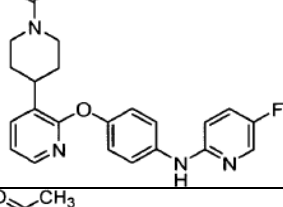
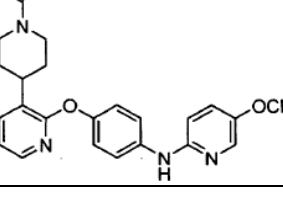
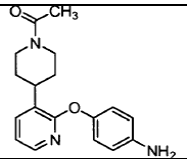
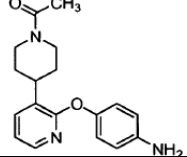
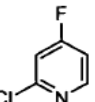
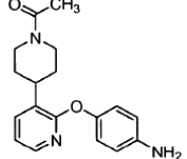
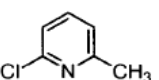
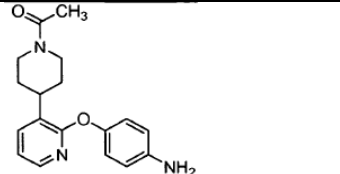
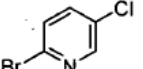
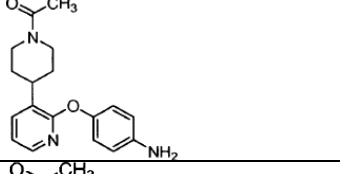
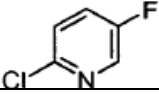
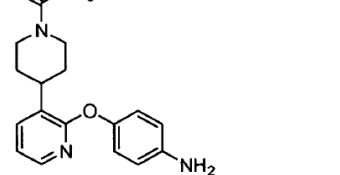
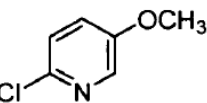
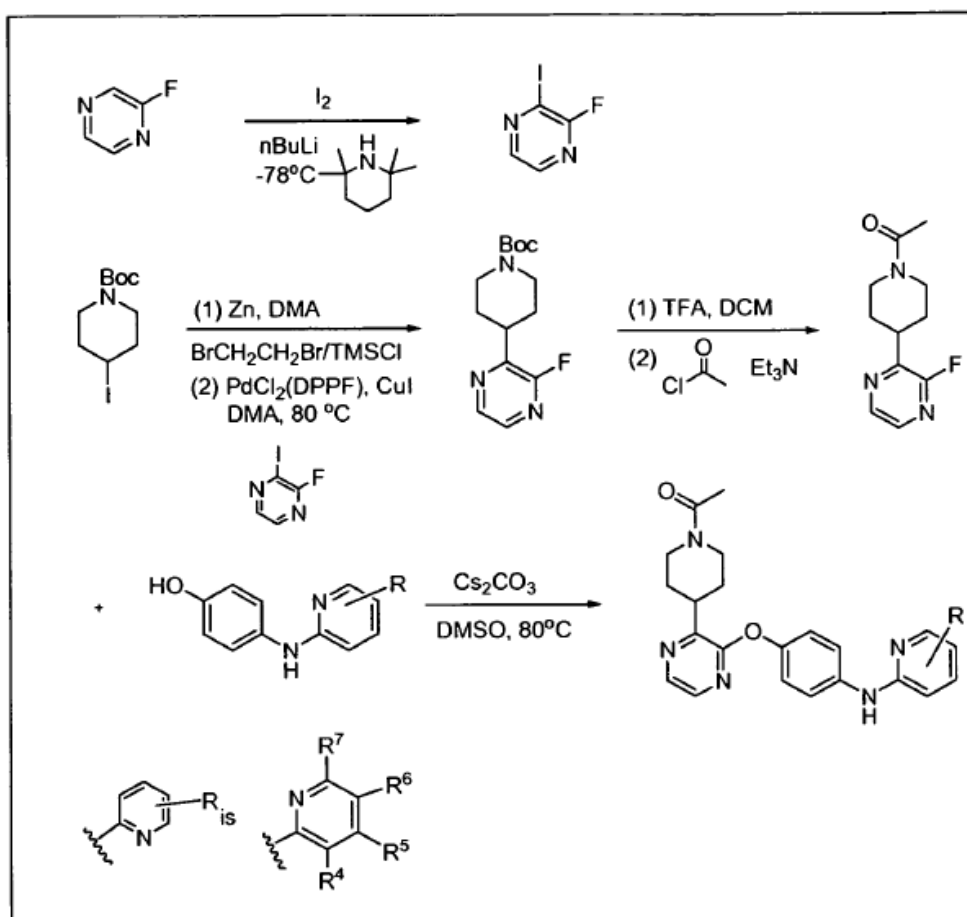
269		1-(4-(2-(4-(4-fluoropyridin-2-ylamino)phenoxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)etanona	407,1	0,021
270		1-(4-(2-(4-(6-metilpiridin-2-ylamino)fenoxi)piridin-3-yl)piperidin-1-yl)etanona	403,0	0,11
271		1-(4-(2-(4-(5-cloropiridin-2-ylamino)fenoxi)piridin-3-yl)piperidin-1-yl)etanona	423,8	0,001
272		1-(4-(2-(4-(5-fluoropiridin-2-ylamino)fenoxi)piridin-3-yl)piperidin-1-yl)etanona	407,1	0,005
273		1-(4-(2-(4-(5-metoxipiridin-2-ylamino)fenoxi)piridin-3-yl)piperidin-1-yl)etanona	419,0	0,002

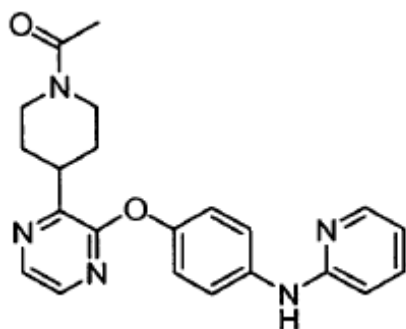
TABLA XIVB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 268 A 273:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
268	40			
269	40			
270	40			

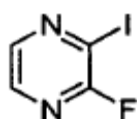
271	40			
272	40			
273	40			

ESQUEMA 41



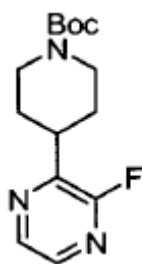


EJEMPLO 274. 1-(4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



ETAPA 1. 2-FLUORO-3-YODOPIRAZINA

- 5 Se cargaron una disolución de butil-litio (2,5 M en hexano, 881 ml, 2,01 mol) y 1,5 l de THF seco en un matraz de fondo redondo de 5,0 l secado con llama. Se enfrió el matraz hasta -50°C y se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (312,0 ml, 2,20 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C sin quitar el baño frío y se mantuvo a esa temperatura durante 20 min. Entonces se enfrió la reacción hasta -78°C y se añadió gota a gota 2-fluoropirazina (180 g, 1,84 mol) en 150 ml de THF. Se mantuvo la mezcla a -78°C durante 5 min. Se añadió gota a gota yodo (464 g, 1,84 mol) en 500 ml de THF y se mantuvo la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se extinguió la reacción con la adición de 250 ml de HCl concentrado, 250 ml de MeOH y 250 ml de THF a -78°C. Entonces se retiró el baño frío y se añadió bisulfito de sodio acuoso para librarse de trazas de yodo sin reaccionar. Entonces se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con agua y se ajustó a pH 8. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x1,5 l). Se secó la fase de acetato de etilo combinada sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (sílice: 100-200 de malla, disolvente: EtOAc al 10%/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

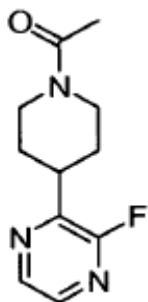


ETAPA 2: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno se cargaron DMA seca (1 ml), polvo de zinc (0,430 g, 6,58 mmol). Se agitó la mezcla a TA mientras se añadió lentamente la mezcla de clorotrimetilsilano (0,07 ml, 0,553 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,05 ml, 0,580 mmol). Se envejeció la suspensión espesa resultante durante 15 min. Se añadió lentamente una disolución de N-boc-4-yodo-piperidina (1,65 g, 5,30 mmol) en DMA (2,6 ml) a la mezcla anterior. La suspensión espesa de zinc reaccionó de manera exotérmica con la adición gradual del yodo. Tras agitar durante 30 min., se enfrió la disolución lechosa resultante hasta TA y se usó directamente en la siguiente etapa.

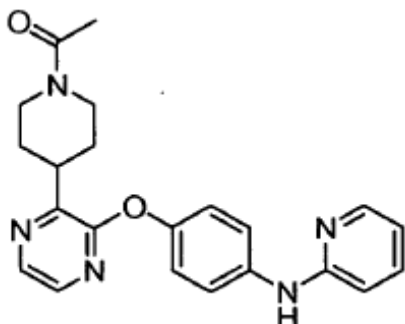
- 30 En un matraz secado en horno se cargaron 2-fluoro-3-yodopirazina (0,829 g, 3,70 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) con diclorometano (0,091 g, 0,111 mmol), yoduro de cobre (I) (0,042 g, 0,222 mmol) y DMA (3 ml). Se desgaseificó la mezcla resultante con purgas alternantes de vacío/nitrógeno. Se filtró la disolución de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)zinc (II) (1,951 g, 5,18 mmol) de la etapa anterior en la mezcla. Se desgaseificó una vez más y después se calentó hasta 80°C con agitación durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, se trató la mezcla de reacción con metil terc-butílo éter (13 ml) y NH₄Cl 1 N (13 ml). Se repartió la fase orgánica entre EtOAc y NH₄Cl 1 N y se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x). Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0% al 20% en

hexano, para proporcionar 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color naranja. EM (ESI, ion pos) m/z: 226,0 (M-56).

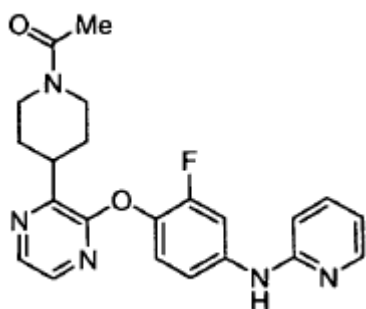


ETAPA 3. 1-(4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

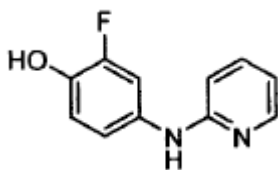
- 5 A 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,658 g, 2,34 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético, al 99% (1,39 ml, 18,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente y al residuo se le añadió DCM y después se evaporó. Se repitió el proceso dos veces. Se redisolvió el residuo en DCM y se trató con NaHCO₃ sólido. Se agitó la mezcla durante 1 h, se filtró y se concentró. Se usó el aceite de color naranja directamente en la siguiente etapa.
- 10 A 2-fluoro-3-(piperidin-4-il)pirazina (0,311 g, 1,716 mmol) disuelta en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,286 ml, 2,06 mmol), después cloruro de acetilo (0,134 ml, 1,89 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h después se repartió entre DCM y agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 224,0 (M-56).



- 15
- ### ETAPA 4. 1-(4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA
- Se calentó la mezcla de 4-(piridin-2-ilamino)fenol (47 mg, 0,25 mmol), 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (56 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,376 mmol) en DMSO (0,85 ml) a 80°C durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica combinada y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0% al 100% en hexano, después MeOH al 3% en EtOAc, para proporcionar 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 389,9 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,003589.
- 20

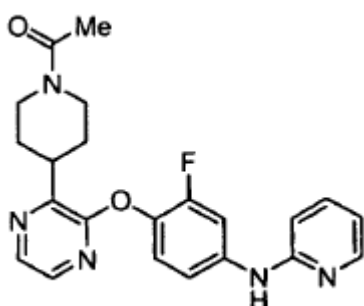


- 25 EJEMPLO 275 1-(4-(3-(2-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



ETAPA 1. 2-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

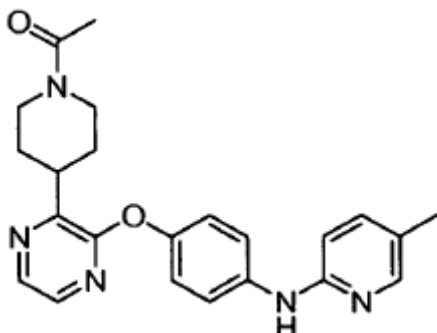
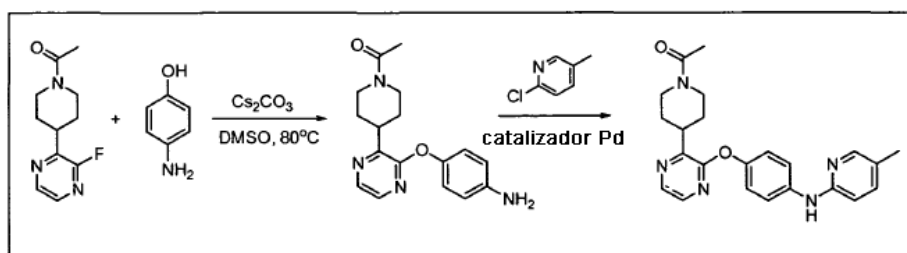
5 A 4-amino-2-fluorofenol (0,983 g, 7,73 mmol) se le añadió NMP (3 ml) y 2-fluoropiridina (0,670 ml, 7,78 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 12,5 h y se aumentó la temperatura hasta 150°C. Tras 9 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado (1x), salmuera (1x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 10% al 70% en hexanos) dio 2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenol como un aceite de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos) m/z: 205,2 (M+1).



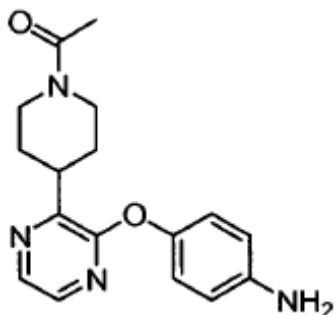
10 ETAPA 2. 1-(4-(3-(2-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

15 A una mezcla de carbonato de cesio (1,11 g, 3,41 mmol), 1-(4-(3-cloropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,336 g, 1,40 mmol) y 2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,547 g, 2,68 mmol) se le añadió NMP (3 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó hasta 120°C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 40% al 100% en hexanos) dio 1-(4-(3-(2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 408,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,008056.

ESQUEMA 42

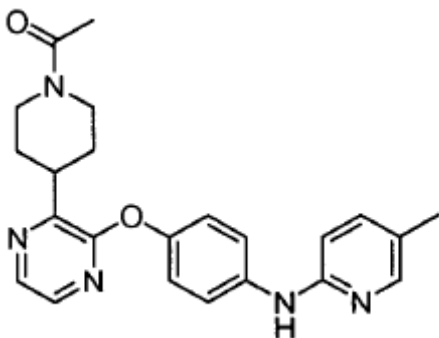


EJEMPLO 276: 1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



ETAPA 1. 1-(4-(3-(4-AMINOFENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

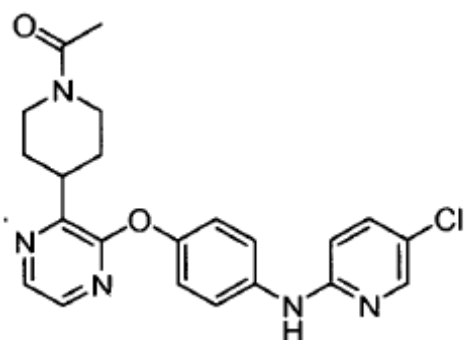
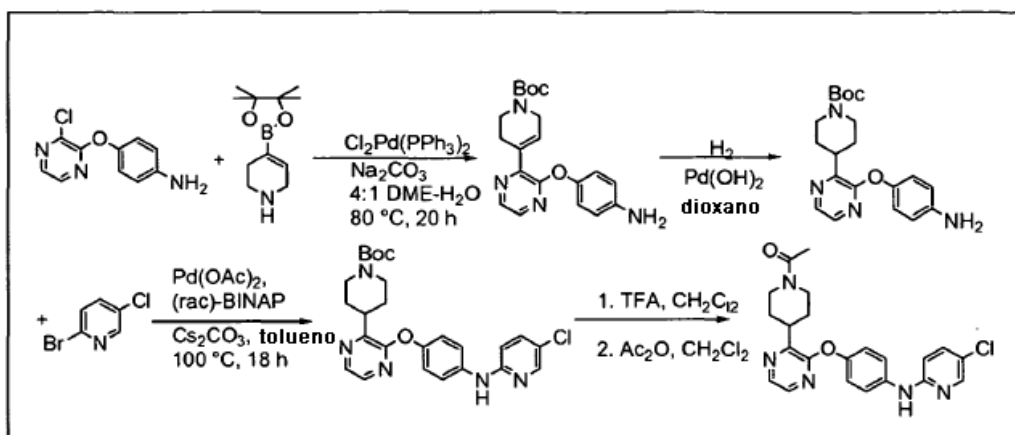
5 Se combinaron 1-(4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,153 g, 0,685 mmol), 4-aminofenol (0,079 g, 0,720 mmol), carbonato de cesio (0,246 g, 0,754 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,685 ml, 0,685 mmol) en un tubo sellado y se calentaron a 80°C durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con EtOAc y se lavó con agua; se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante ISCO (EtOAc del 20% al 80%/Hexanos) proporcionó 1-(4-(3-(4-aminofenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un aceite de color marrón claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 313,0 (M+1).



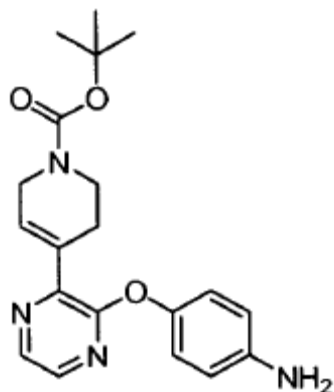
ETAPA 2. 1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

15 En un tubo sellado se añadieron 2-cloro-5-metilpiridina (0,055 g, 0,431 mmol), 1-(4-(3-(4-aminofenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona (0,148 g, 0,474 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,024 g, 0,026 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (0,016 g, 0,043 mmol), terc-butoxido de sodio (0,124 g, 1,293 mmol) y tolueno (2,16 ml, 0,431 mmol). Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se agitó la reacción a 100°C durante 18 h. Se diluyó la reacción enfriada con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante ISCO (EtOAc del 20% al 80% (MeOH al 10%)/Hexanos), seguido por HPLC de fase inversa (Shimadzu) proporcionó 1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 404,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,00004.

ESQUEMA 43

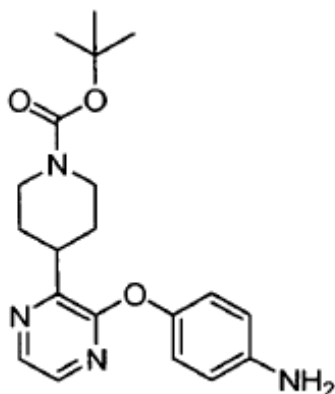


EJEMPLO 277: 1-(4-(3-(4-(5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



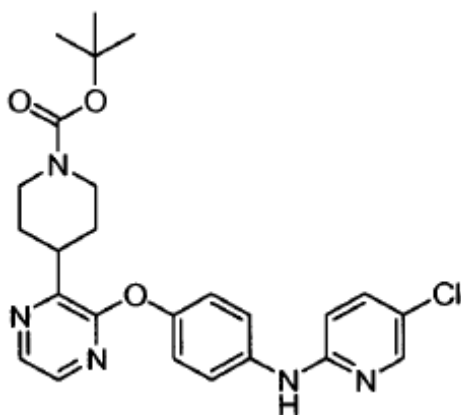
5 ETAPA 1. 4-(3-(4-AMINOFENOXI)PIRAZIN-2-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

En un matraz de 150 ml sellado se colocaron 4-(3-cloropirazin-2-iloxi)anilina (2 g, 9 mmol) (véase la etapa 1, ejemplo 215), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,19 g, 13,5 mmol), trans-diclorobis-(trifenilfosfina)paladio (II) (0,5 g, 0,72 mmol), carbonato de sodio (4,78 g, 45,1 mmol) y 30 ml de DME-agua 4:1. Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se agitó la reacción a 80°C durante 18 h. Se diluyó la reacción enfriada con CH₂Cl₂ y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃; se reextrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2X). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 60%/Hexanos) proporcionó 4-(3-(4-aminofenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color crema. EM (ESI, ion pos) m/z: 369,0 (M+1).



ETAPA 2. 4-(3-(4-AMINOFENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

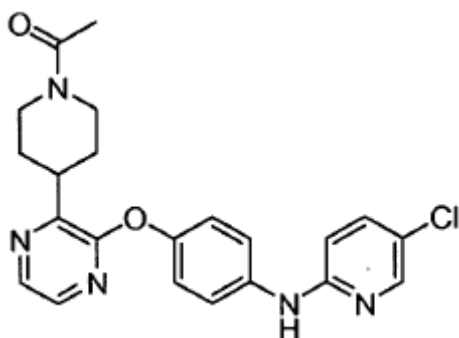
5 A una disolución de 4-(3-(4-aminofenoxy)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,87 g, 7,79 mmol) en 1,4-dioxano (39 ml) se le añadió hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo, tipo E101 NEW de Degussa (0,27 g, 0,39 mmol) y se hidrogenó (presión de globo de doble pared) a temperatura ambiente durante 1 día. Se filtró la reacción mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío y se sometió a cromatografía mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 60%/Hexanos) para proporcionar 4-(3-(4-aminofenoxy)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color crema. EM (ESI, ion pos) m/z: 393,0 [M+1+Na].



10 ETAPA 3. 4-(3-(4-(5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

15 En un tubo sellado se añadieron 4-(3-(4-aminofenoxy)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,31 g, 0,84 mmol), 2-bromo-5-cloropiridina (0,17 g, 0,92 mmol), acetato de paladio (II) (0,019 g, 0,084 mmol), (rac)-BINAP (0,073 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (0,49 g, 1,51 mmol) y tolueno (4 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se agitó la reacción a 100°C durante 18 h. Se diluyó la reacción enfriada con CH₂Cl₂ y se lavó con agua; se reextrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (1x). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 10% al 40% (MeOH al 10%)/Hexanos) proporcionó 4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxy)-pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 482,1 (M+1).

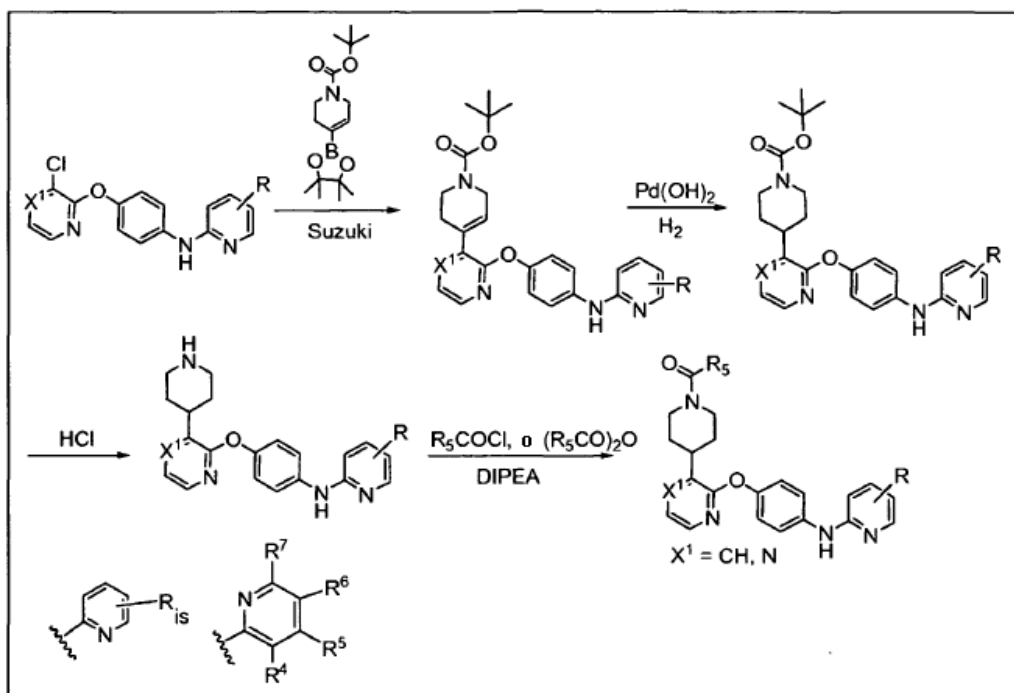
20

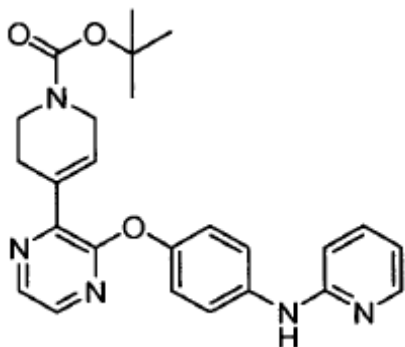


ETAPA 4. 1-(4-(3-(4-(5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

A una disolución de 4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 0,29 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,22 ml, 2,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite de color amarillo dorado. Se enfrió una disolución del aceite de color amarillo dorado bruto en CH₂Cl₂ (1 ml) hasta 0°C y se añadió anhídrido acético (0,041 ml, 0,43 mmol). Se dejó calentar gradualmente la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 20% al 70%/Hexanos) proporcionó una recogida en bruto del producto deseado. La purificación adicional mediante HPLC de fase inversa proporcionó 1-(4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido amorfo de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 424,9 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,001.

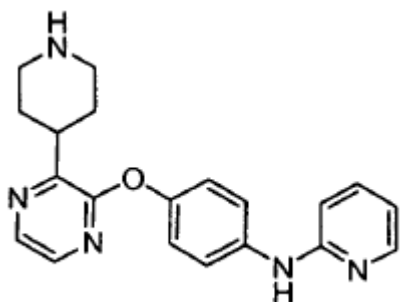
ESQUEMA 44



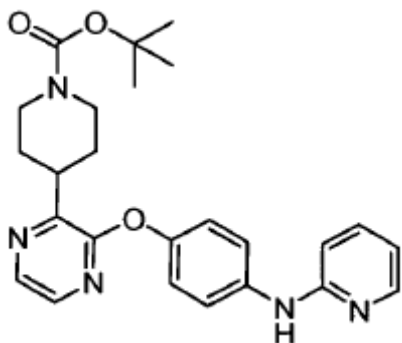


EJEMPLO 278: 4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

5 A una disolución purgada con N₂ de N-(4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (4,891 g, 16,37 mmol), acetato de potasio (6,54 g, 66,6 mmol), dioxano:agua (160 ml, 10:1) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (6,03 g, 19,50 mmol) se le añadió A-Phos (1,5 g, 2,118 mmol). Se tapó el vial y se colocó en un baño de aceite precalentado (120°C) y se agitó durante 1,5 horas. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (3x70 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío y se adsorbieron sobre un lecho de gel de sílice y se sometieron a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con EtOAc del 0% al 50% en hexano, para proporcionar 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como una espuma de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 446,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01298.



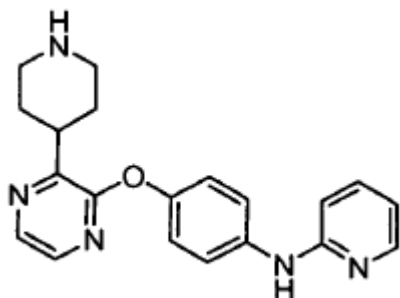
15 EJEMPLO 279: N-(4-(3-(PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

20 A un matraz purgado con N₂ que contenía 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 22,45 mmol) y catalizador de Pearlman (4,1 g, 5,84 mmol) se le añadió THF (350 ml). Se burbujeó H₂ a través de la disolución durante 4 minutos, después se tapó la disolución con un globo de H₂. Tras 48 horas, la CL-EM muestra conversión completa. Se filtró la disolución sobre un lecho de Celite y se lavó el Celite con EtOAc (150 ml). Se concentró el filtrado a vacío. Se llevó el residuo a DCM (50 ml) y se cargó sobre un lecho de gel de sílice (800 ml de frit) y se eluyó con EtOAc del 0% al 50% en hexanos para dar 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma de color amarillo claro. EM (ESI,

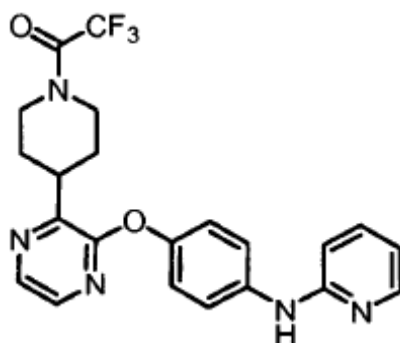
ion pos) m/z: 448,1 (M+1).



ETAPA 2. N-(4-(3-(PIPERIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

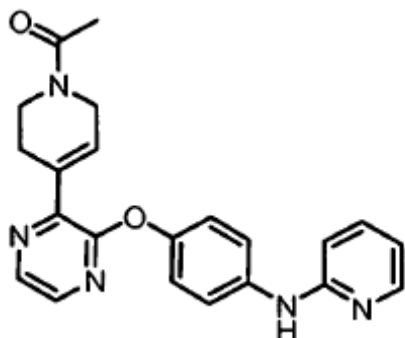
5 A una disolución de 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 11,67 mmol) y DCM (100 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml, 48,0 mmol). Tras 4 horas, se añadieron otros 5 ml de HCl 4 M en dioxano. Tras 16 horas adicionales, los precipitados se habían adherido a las paredes del matraz y se separó la disolución con agitación transparente mediante decantación. Se lavaron los precipitados con otros 50 ml de DCM y volvió a separarse la disolución mediante decantación. Se colocó el matraz a vacío durante 10 30 minutos para dar clorhidrato de N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina como un sólido de color amarillo hidróscopico.

A una suspensión de clorhidrato de N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (218 mg, 0,519 mmol) y DCM (20 ml) se le añadió NaHCO₃ sat. (7 ml). Se eluyó la fase orgánica a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (4 g), con MeOH al 15% en DCM, para proporcionar N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina como una espuma de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 348,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 15 0,2215.



EJEMPLO 280: 2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

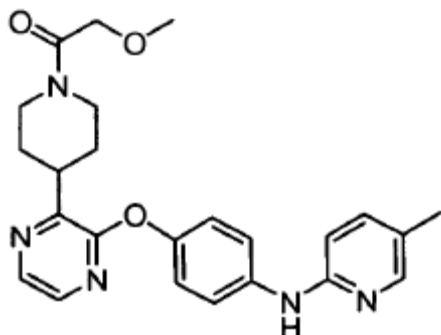
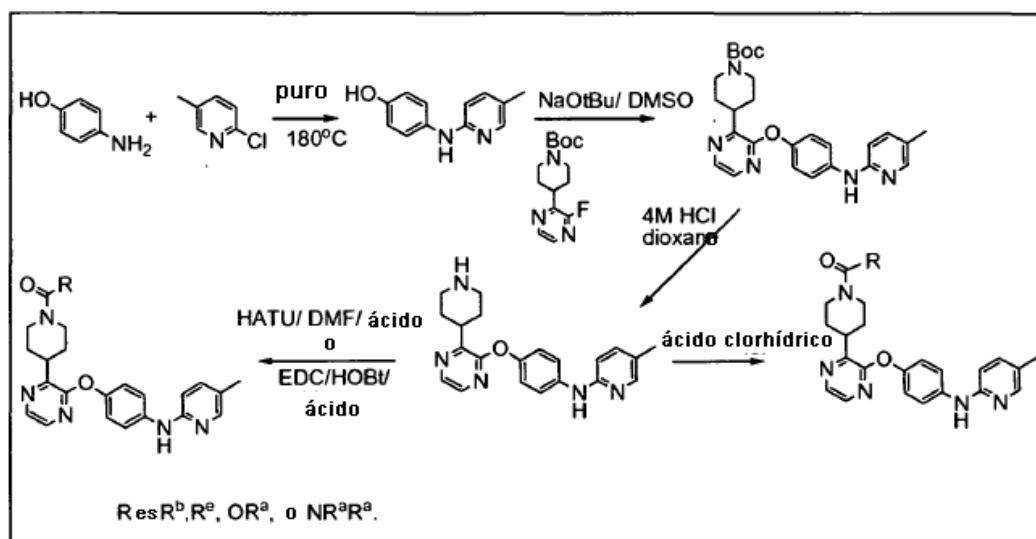
20 A una disolución de clorhidrato de N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (169 mg, 0,402 mmol) y DCM (10 ml) se le añadieron DIPEA (280 µl, 1,608 mmol) seguido por anhídrido trifluoroacético (50,0 µl, 0,360 mmol). Tras 16 horas, la CL-EM muestra que queda ~10% de material de partida, se añadió más anhídrido trifluoroacético (5 µl). Tras 30 minutos se concentró la disolución hasta un volumen de 3 ml y se cargó sobre una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (4 g). Se apiló la columna sobre otra columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (4 g) y se eluyó con EtOAc del 0% al 100% en hexano, para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona como una espuma de color blanquecino. 25 EM (ESI, ion pos) m/z: 444,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,001537.



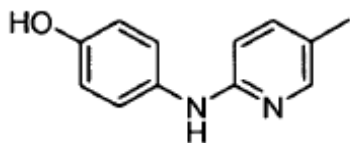
EJEMPLO 281: 1-(4-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)-5,6-DIHIROPIDRIDIN-1(2H)-IL)ETANONA

5 Durante una nueva síntesis del ejemplo 279 (etapa 1) una hidrogenación incompleta dio como resultado que se llevara una pequeña fracción de 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxy)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 278) al ejemplo 279 (etapa 2), que posteriormente se trató de manera similar usando cloruro de acetilo. Se separó la impureza del producto principal mediante SFC usando MeOH (dietilamina al 1%) para dar 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxy)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 388,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,00234.

ESQUEMA 45

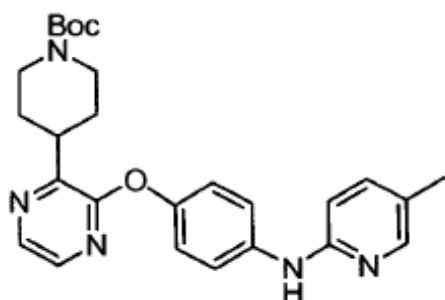


EJEMPLO 282: 2-METOXI-1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA



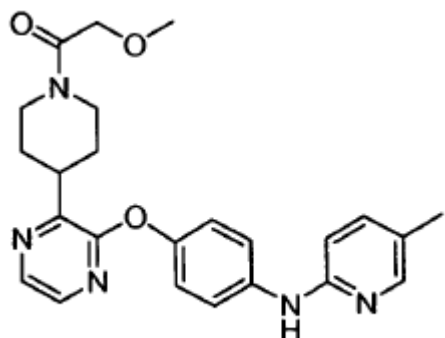
ETAPA 1. 4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

- 5 Se calentó de manera limpia una mezcla de 4-aminofenol (2 g, 18,33 mmol) y 2-cloro-5-metilpiridina (2,57 g, 20,16 mmol) a 180°C en 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se llevó a H₂O, se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM (3x). Se secaron los extractos sobre MgSO₄, se concentraron para dar el sólido de color púrpura oscuro. EM (ESI, ion pos) m/z: 201,1 (M+1).



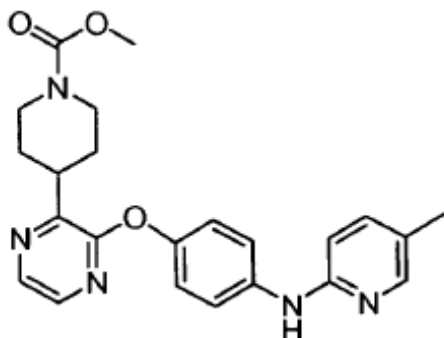
ETAPA 2. 4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 10 Se agitó una mezcla de 4-(3-fluoropirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,55 ml, 3,73 mmol), 4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenol (0,747 g, 3,73 mmol) y terc-butoxido de sodio (1,07 g, 11,20 mmol) en DMSO (15 ml) a TA en 24 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con éter (3x), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante columna de ISCO (EtOAc al 0-60%/Hexanos) para dar el aceite de color marrón claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 462,2 (M+1).



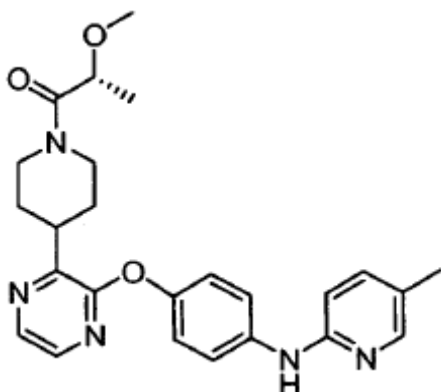
- 15 ETAPA 3. 2-METOXI-1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

- 20 A una disolución de 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,220 g, 0,434 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). Tras agitar durante 2 h a TA, se añadieron diisopropiletilamina (0,525 ml, 3,01 mmol), ácido 2-metoxiacético (0,077 ml, 1,004 mmol) y HATU (0,305 g, 0,803 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA en 2 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (3x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa, después se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 434,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,000058.



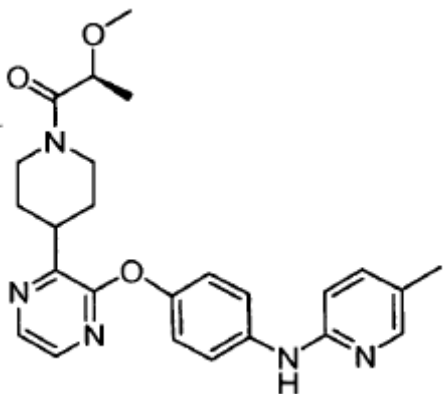
EJEMPLO 283: 4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE METILO

- 5 A una mezcla con agitación de 5-metil-N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (0,278 g, 0,548 mmol) (véase la etapa 3, ejemplo 282) y diisopropiletilamina (0,502 ml, 2,88 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,051 ml, 0,658 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante columna de ISCO (EtOAc al 40%/Hexanos) para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 420,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,000107.



- 10 EJEMPLO 284: (R)-2-METOXI-1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)PROPAN-1-ONA

- 15 Se agitó una mezcla de 5-metil-N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (3,58 ml, 0,394 mmol) (véase la etapa 3, ejemplo 282), HOBT (0,015 g, 0,099 mmol), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,049 g, 0,473 mmol), diisopropiletilamina (0,364 ml, 2,090 mmol) y EDC (0,091 g, 0,473 mmol) en DCM (5 ml) a TA durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, después se llevó a H₂O. Se recogió el sólido mediante filtración, se secó al aire y se purificó mediante columna de ISCO (EtOAc al 75%/Hexanos) para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 448,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,000452.

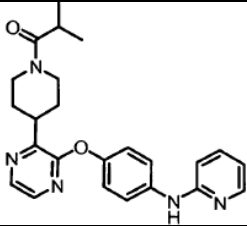
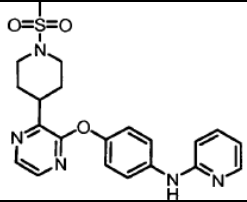
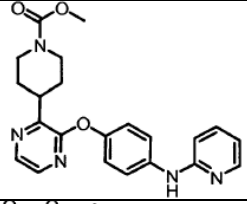
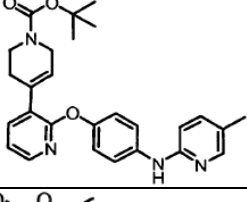
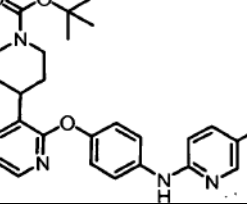
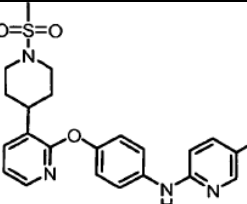


EJEMPLO 285: (S)-2-METOXI-1-(4-(3-(4-(5-METILPIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIPERIDIN-1-

IL)PROPAN-1-ONA

Se agitó una mezcla de 5-metil-N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (3,58 ml, 0,394 mmol) (véase la etapa 3, ejemplo 282), HOBT (0,015 g, 0,099 mmol), ácido (S)-2-metoxipropanoico (0,049 g, 0,473 mmol), diisopropiletilamina (0,364 ml, 2,090 mmol) y EDC (0,091 g, 0,473 mmol) en DCM (5 ml) a TA durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, después se llevó a H₂O. Se recogió el sólido mediante filtración, se secó al aire y se purificó mediante columna de ISCO (EtOAc al 75%/Hexanos) para dar el compuesto del título. EM (ESI, ion pos) m/z: 448,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,000335.

TABLA XVA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 286 A 299:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
286		2-metil-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	418	0,002319
287		N-(4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	426	0,002298
288		4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo	406	0,001134
289		4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	459	0,002064
290		4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	461	0,001148
291		5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina	439	0,000189

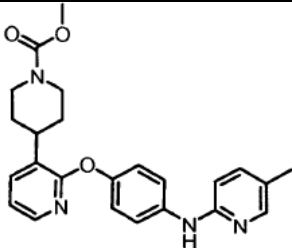
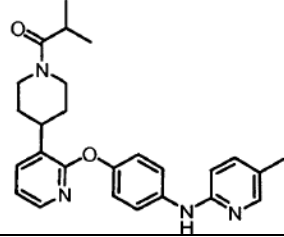
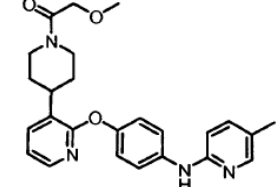
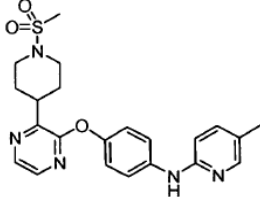
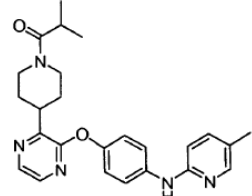
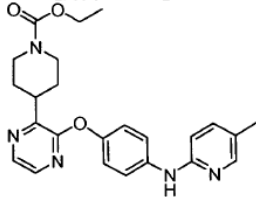
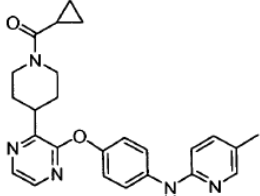
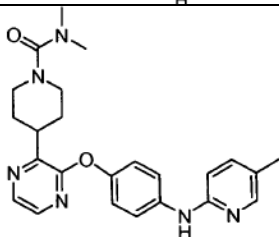
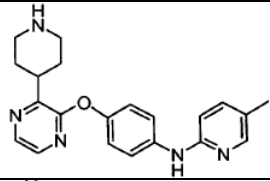
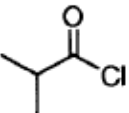
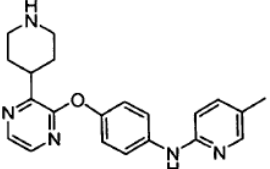
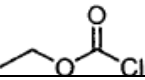
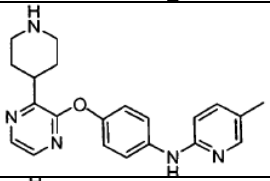
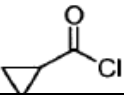
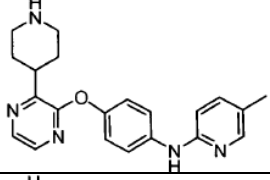
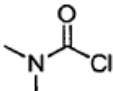
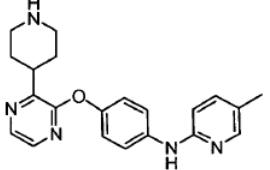
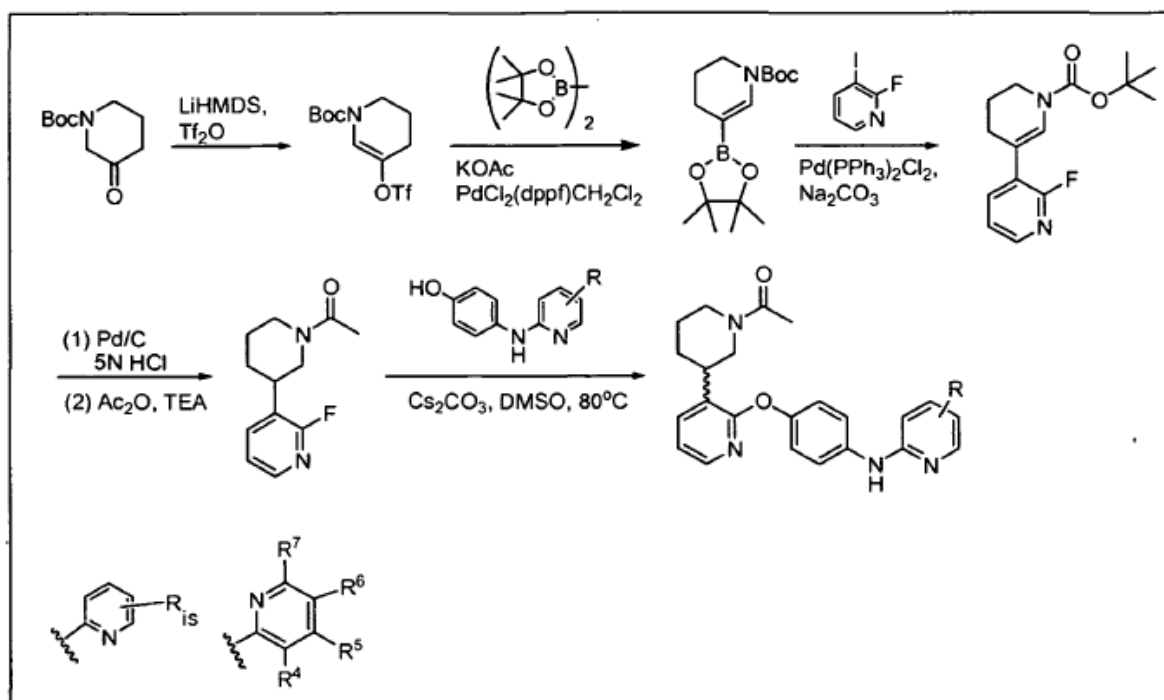
292		4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo	419	0,000502
293		2-metil-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	431	0,000098
294		2-metoxi-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona	433	0,000132
295		5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxo)fenil)piridin-2-amina	439	0,000369
296		2-metil-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	431	0,000055
297		4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo	433	0,000056
298		ciclopropil(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metanona	429	0,000171
299		N,N-dimetil-4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxamida	432	0,000045

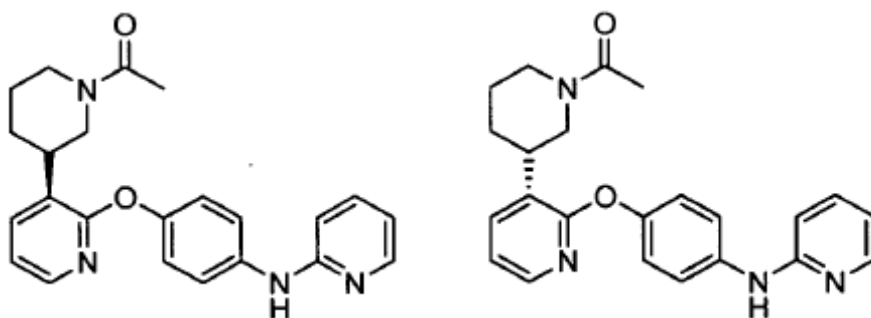
TABLA XVB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 286 A 299:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
286	44			cloruro de isobutilo
287	44			cloruro de metanosulfonilo
288	44			cloroformiato de metilo
289	44			
290	44			
291	44			
292	44			cloroformiato de metilo
293	44			cloruro de isobutilo
294	44			cloruro de 2-metoxiacetilo

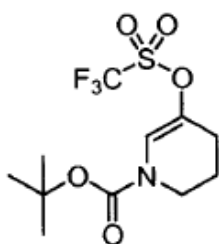
295	45			
296	45			
297	45			
298	45			
299	45			

ESQUEMA 46



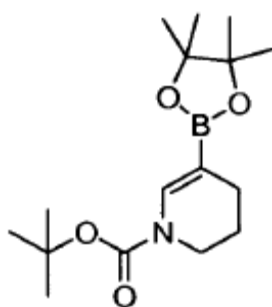


EJEMPLO 300: N-(4-43-((3R)-1-ACETIL-3-PIPERIDINIL)-2-PIRIDINIL)OXI)FENIL)-2-PIRIDINAMINA Y N-(4-((3-((3S)-1-ACETIL-3-PIPERIDINIL)-2-PIRIDINIL)OXI)FENIL)-2-PIRIDINAMINA



5 ETAPA 1. 5-(TRIFLUOROMETILSULFONILOXI)-3,4-DIHIIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

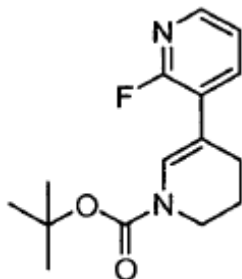
A una disolución a -78°C de diisopropilamina (5,2 ml, 36,8 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota butil-litio (13,25 ml, 33,1 mmol). Tras completarse la adición se dejó agitar la reacción a -78°C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota una disolución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 30,1 mmol) en THF seco (10 ml). Tras 20 minutos adicionales, se añadió gota a gota una disolución de N-(4-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (13,2 g, 33,6 mmol) en THF seco (30 ml) a la reacción. Se dejó calentar lentamente la disolución hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas, se extinguió la reacción con NH_4Cl sat. y se diluyó con agua (20 ml). Se basificó la disolución acuosa y se extrajo con EtOAc (4x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron a vacío. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con EtOAc del 0% al 70% en hexano, para proporcionar 5-(trifluorometilsulfonyloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 354,0 (M+Na).



ETAPA 2. 5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-3,4-DIHIIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

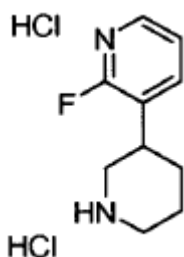
A una disolución purgada con N_2 de 5-(trifluorometilsulfonyloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,725 g, 17,28 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,714 g, 22,50 mmol), acetato de potasio (4,7 g, 47,9 mmol) y dioxano (100 ml) se le añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (ii) con diclorometano (863 mg, 1,179 mmol). Después se calentó la mezcla hasta 80°C . Tras 16 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un cartucho de Celite y se lavó el Celite con dioxano (40 ml) y THF (40 ml). Se concentró el filtrado a vacío y se eluyó a través de una columna de gel de sílice de 4x17 cm usando CH_2Cl_2 para dar producto bruto contaminado con bis(pinacolato)diboro. Se concentró el filtrado a vacío y se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (120 g), eluyendo con EtOAc del 0% al 20% en hexano, para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un jarabe incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 332,1 (M+Na).



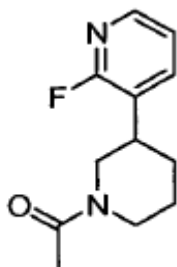
ETAPA 3. 5-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

- 5 Se cargó un vial para microondas con 2-fluoro-3-yodopiridina (1,325 g, 5,94 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 5,82 mmol), carbonato de sodio hidratado (2166 mg, 17,46 mmol), catalizador (211 mg, 0,301 mmol), DME (3 ml), etanol (0,857 ml) y agua (1,286 ml). Se tapó el vial y se calentó en un Initiator de Biotage hasta 140°C durante 15 minutos. Se diluyó la reacción con agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2x10 ml), salmuera (10 ml) y se concentró a vacío. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de
- 10 gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con EtOAc del 0% al 50% en hexano, para proporcionar 5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un jarabe incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 332,1 (M+Na).



ETAPA 4. DICLORHIDRATO DE 2-FLUORO-3-(PIPERIDIN-3-IL)PIRIDINA

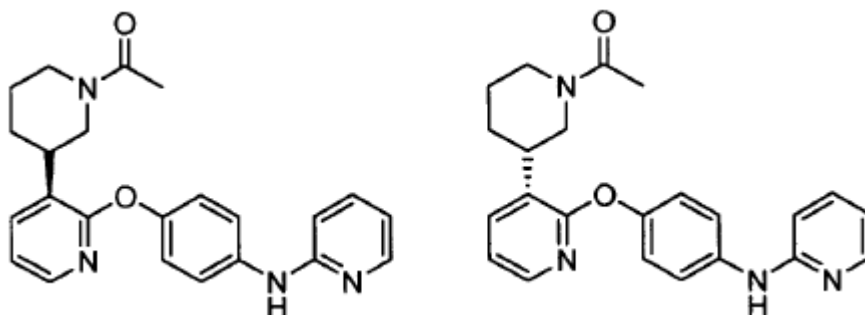
- 15 A un matraz de fondo redondo purgado con N₂ que contenía 5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (673 mg, 2,418 mmol) se le añadieron Pd al 10%/C (50 mg, 0,470 mmol) y EtOH (15 ml). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió HCl 5 N en iPrOH (4,0 ml, 20,00 mmol) y se tapó el matraz con un globo de H₂. Tras 16 horas, la CL-EM muestra una conversión de ~30%. Volvió a llenarse el globo. Tras 5 días adicionales, la CL-EM muestra un consumo completo del material de partida. Se filtró la reacción a través de un cartucho de Celite
- 20 y se aclaró el cartucho con DCM:EtOH al 10% (50 ml). Se concentró el filtrado a vacío para dar diclorhidrato de 2-fluoro-3-(piperidin-3-il)piridina como una espuma de color amarillo. Se continuó con el material sin purificación adicional.



ETAPA 5. 1-(3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

- 25 A una disolución enfriada en hielo de diclorhidrato de 2-fluoro-3-(piperidin-3-il)piridina (612 mg, 2,418 mmol), DCM (20 ml) y trietilamina (2022 µl, 14,51 mmol) se le añadió gota a gota anhídrido acético (229 µl, 2,418 mmol). Tras 1 hora, se vertió la reacción en agua y se reextrajo la mezcla acuosa una vez con DCM (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 0,5 M y se concentraron a vacío. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep®
- 30 (12 g), eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexano, para proporcionar 1-(3-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-il)etanon

il)etanona (100 mg, 0,450 mmol) como un jarabe de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos) m/z: 223,1 (M+1).



ETAPA 6. N-(4-((3-((3R)-1-ACETIL-3-PIPERIDINIL)-2-PIRIDINIL)OXI)FENIL)-2-PIRIDINAMINA Y N-(4-((3-((3S)-1-ACETIL-3-PIPERIDINIL)-2-PIRIDINIL)OXI)FENIL)-2-PIRIDINAMINA

- 5 A una disolución de 1-(3-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-il)etanona (95 mg, 0,427 mmol), NMP (2,0 ml) se le añadieron carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol) y 4-(piridin-2-ilamino)fenol (108 mg, 0,580 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un Initiator de Biotage a 160°C durante 30 minutos. Se repitió el calentamiento en el microondas a 180°C durante 2 h. Se vertió la reacción en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.
- 10 Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con MeOH del 0% al 5% en EtOAc, para proporcionar una mezcla 1:1 de N-(4-((3-((3R)-1-acetil-3-piperidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-piridinamina y N-(4-((3-((3S)-1-acetil-3-piperidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-piridinamina (44 mg, 0,057 mmol) como una espuma de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 389,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002248.

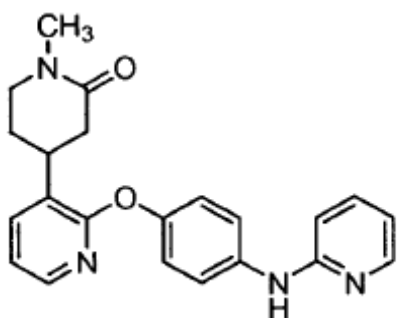
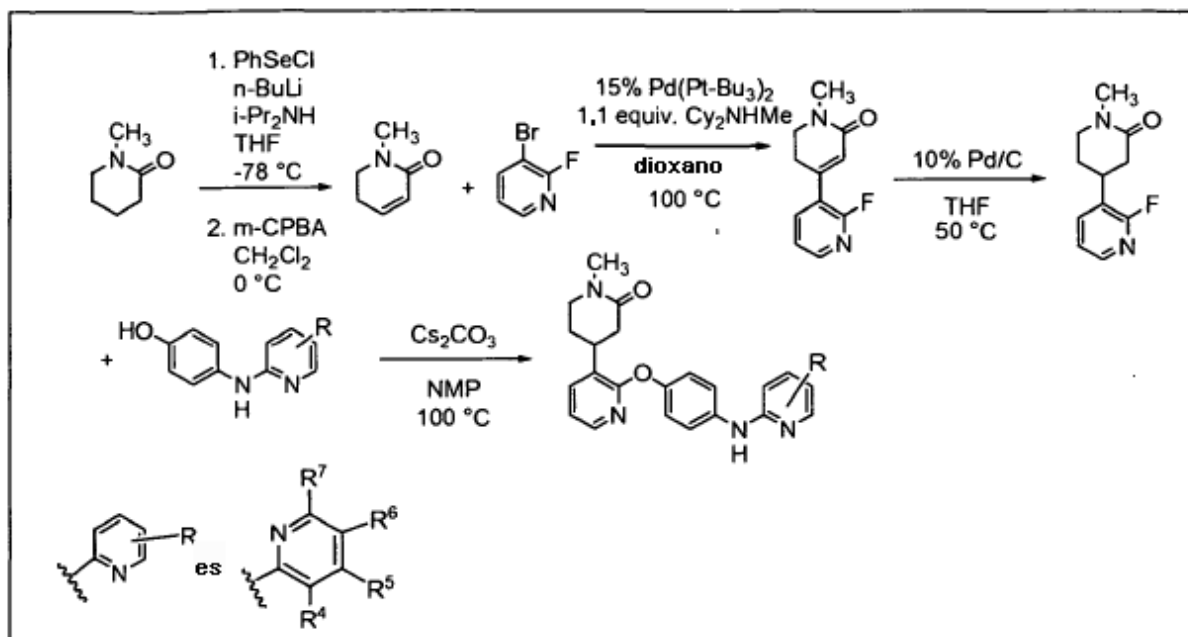
15 TABLA XVIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA EL EJEMPLO 301:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de PDE10 (uM)
301		1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona	403	0,002

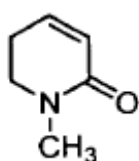
TABLA XVIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DEL EJEMPLO 301:

Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
301	46			

ESQUEMA 47

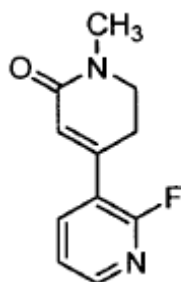


EJEMPLO 302: 1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-2-ONA



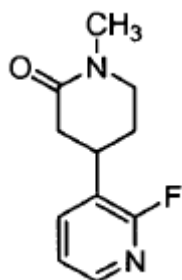
5 ETAPA 1. 1-METIL-5,6-DIHIIDROPIRIDIN-2(1H)-ONA

Se enfrió una disolución de diisopropilamina (3 ml, 21,2 mmol) en tetrahydrofurano (44 ml) bajo argón hasta -78°C y se añadió una disolución de butil-litio, 2,5 M en hexanos (8 ml, 21,2 mmol). Tras 5 min., se añadió gota a gota una disolución de 1-metilpiperidin-2-ona (2 g, 17,6 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml). Tras agitar durante 10 min., se añadió una disolución de cloruro de fenilselenenilo (4,0 g, 21,2 mmol) en 16 ml de tetrahydrofurano y se agitó la reacción a -78°C durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se diluyó con CH₂Cl₂; se reextrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (1x). Se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar una recogida en bruto de 1-metil-3-(fenilselanil)piperidin-2-ona en diclorometano. A la 1-metil-3-(fenilselanil)piperidin-2-ona bruta en diclorometano (50 ml) a 0°C bajo argón se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (7,92 g, 35,3 mmol). Se dejó calentar gradualmente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la suspensión de color naranja y se concentró el filtrado a vacío y se repartió entre CH₂Cl₂ y disolución acuosa saturada de NaHCO₃; se reextrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5x). Se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (de EtOAc al 20%/Hexanos a EtOAc al 100%) proporcionó 1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona como un aceite de color marrón. EM (ESI, ion pos) m/z: 112,2 (M+1).



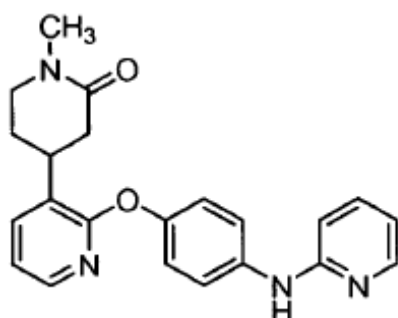
ETAPA 2. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METIL-5,6-DIHIDROPIRIDIN-2(1H)-ONA

5 En un tubo sellado se colocaron 3-bromo-2-fluoropiridina (0,10 g, 0,60 mmol), 1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (0,134 g, 1,20 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,09 mmol), N,N-diciclohexilmetilamina (0,13 ml, 0,66 mmol) y 1,4-dioxano (0,5 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se calentó la reacción a 100°C durante 3 h. Se concentró la reacción enfriada a vacío y se purificó directamente el residuo de color marrón mediante cromatografía en columna ultrarrápida (de EtOAc al 20%/Hexanos a EtOAc al 100%) para dar 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona como un sólido de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 207,1 (M+1).



ETAPA 3. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILPIPERIDIN-2-ONA

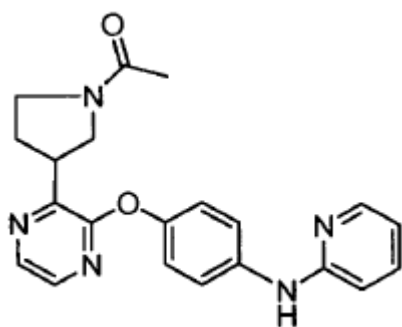
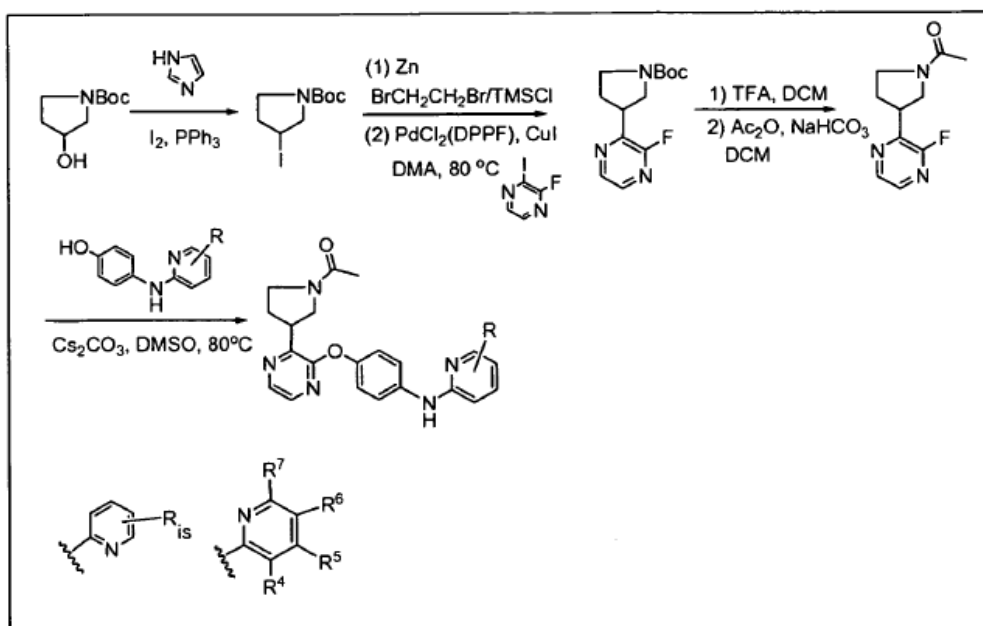
15 A una disolución de 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (0,067 g, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,035 g, 0,032 mmol) y se hidrogenó (presión de globo de doble pared) a 40°C durante 3 h. Se filtró la mezcla mediante un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío para dar una recogida relativamente pura de 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona como un aceite lechoso. EM (ESI, ion pos) m/z: 209,0 (M+1).



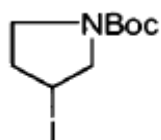
ETAPA 4. 1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIPERIDIN-2-ONA

20 Se combinaron 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona (0,07 g, 0,33 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,144 g, 0,77 mmol), carbonato de cesio (0,274 g, 0,84 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) en un tubo sellado y se calentaron a 100°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla enfriada a con EtOAc y se lavó con agua; volvió a lavarse la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante ISCO con EtOAc del 20% al 80% (MeOH al 10% de hexanos proporcionó 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona (0,053 g, rendimiento del 42,1%) como un sólido amorfo de color tostado. EM (ESI, ion pos) m/z: 375,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,005.

ESQUEMA 48

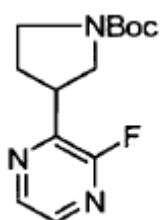


EJEMPLO 303: 1-(3-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ETANONA



5 ETAPA 1. 3-YODOPIRROLIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

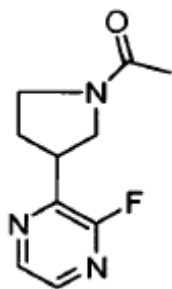
Se combinaron imidazol (2,62 g, 38,5 mmol), trifenilfosfina (10,1 g, 38,5 mmol) y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 32 mmol) en 20 ml de THF y se enfriaron en un baño de hielo. Entonces se añadió una disolución recién preparada de yodo (9,76 g, 38,5 mmol) en 20 ml de THF a la velocidad de mantener la temperatura interna por debajo de 12°C. Tras completarse la adición, se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre MeO^tBu y NaHSO₃ al 10%. Se reextrajo la fase acuosa con MeO^tBu (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (120 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0% al 20% en hexano, para proporcionar 3-yodopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 241,6 (M-56).



ETAPA 2. 3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno se cargaron DMA (4 ml), polvo de zinc (1,56 g, 23,9 mmol). Se agitó la mezcla a TA mientras se añadió lentamente la mezcla de clorotrimetilsilano (0,24 ml, 1,9 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,17 ml, 1,9 mmol). Se envejeció la suspensión espesa resultante durante 15 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-yodopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,72 g, 19,3 mmol) en DMA (10 ml) a la mezcla anterior. La suspensión espesa de zinc reaccionó de manera exotérmica con la adición gradual del yodo. Tras agitar durante 60 min., se enfrió la disolución lechosa resultante hasta TA y se usó directamente en la siguiente etapa.

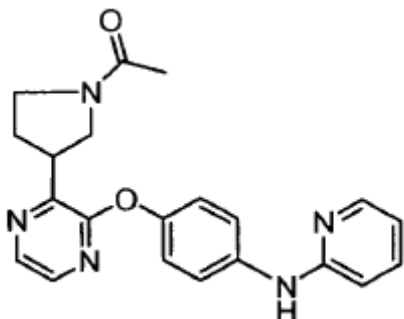
En un matraz secado en horno se cargaron 2-fluoro-3-yodopirazina (3,08 g, 13,8 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (ii) con diclorometano (0,34 g, 0,41 mmol), yoduro de cobre (I) (0,16 g, 0,83 mmol) y DMA (20 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas alternantes de vacío/nitrógeno. Se filtró la disolución de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)zinc (II) (6,98 g, 19,3 mmol) de la etapa anterior a través de un filtro regular en la mezcla. Se desgasificó una vez más y después se calentó hasta 80°C con agitación durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NH₄Cl 1 N. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases de EtOAc combinadas una vez más con NH₄Cl 1 N, después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (120 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0% al 30% en hexano, para proporcionar 3-(3-fluoropirazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite naranja. EM (ESI, ion pos) m/z: 212,0 (M-56).



ETAPA 3. 1-(3-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ETANONA

A 3-(3-fluoropirazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,32 g, 1,2 mmol) disuelto en DCM (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético, (1,3 ml, 18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se lavó con DCM varias veces y se usó directamente en la siguiente etapa.

A 2-fluoro-3-(pirrolidin-3-il)pirazina (0,2 g, 1,2 mmol) disuelta en DCM (2,4 ml) se le añadieron anhídrido acético (0,56 ml, 6,0 mmol) y bicarbonato de sodio (0,502 g, 5,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo N₂ durante 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre NaOH 1 N y DCM. Se reextrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se lavó la fase de DCM combinada con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 1-(3-(3-fluoropirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos) m/z: 210,0 (M+1).

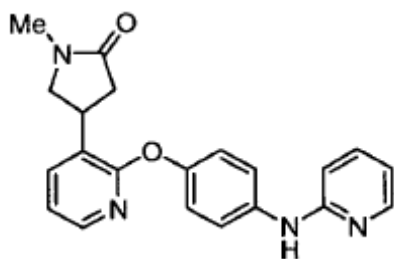
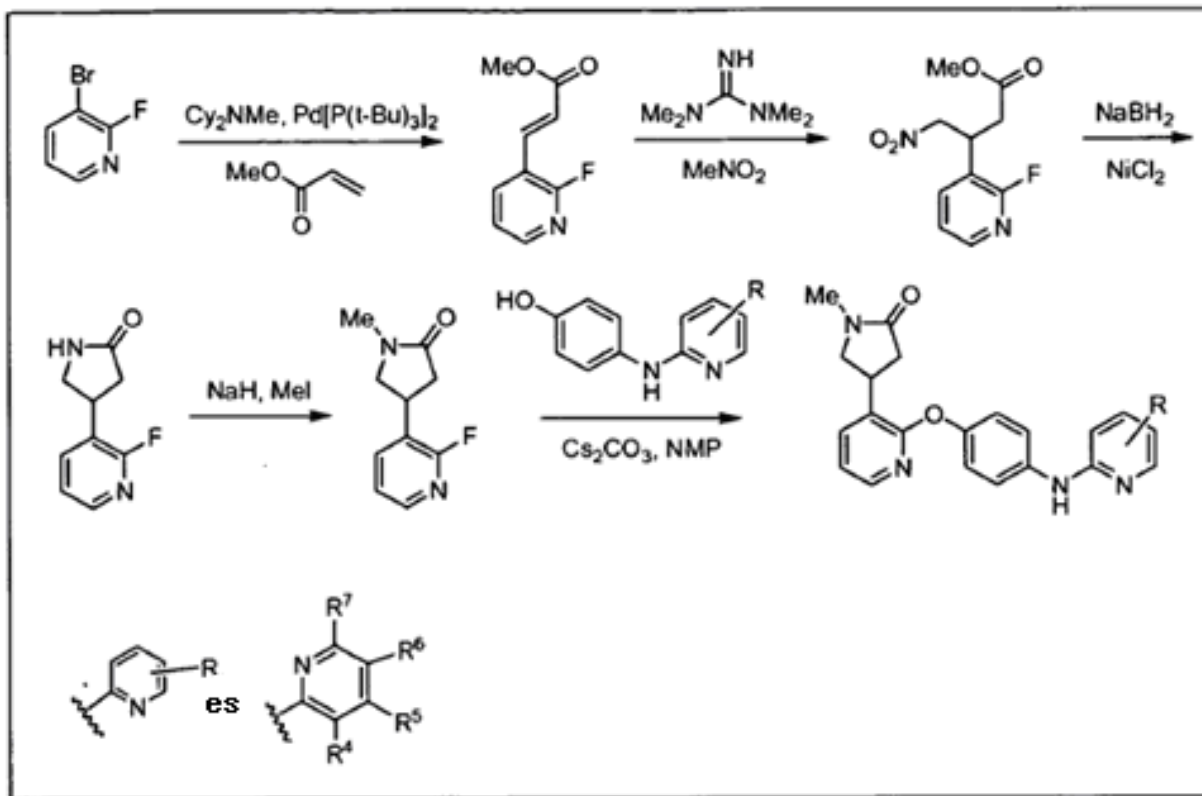


ETAPA 4. 1-(3-(3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ETANONA

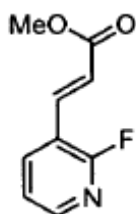
Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 1-(3-(3-fluoropirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona (78 mg, 0,37 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (139 mg, 0,746 mmol), carbonato de cesio (243 mg, 0,746 mmol) y DMSO (1,2 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se lavó con N₂ y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 20 h. Tras enfriar hasta TA, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NH₄Cl 1 N. Se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

Se sometió el material bruto a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0% al 100% en hexano, después MeOH al 5% en EtOAc, para proporcionar 1-(3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos) m/z: 376,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,0164.

5 ESQUEMA 49



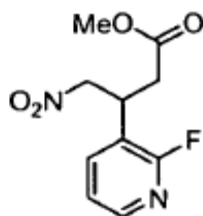
EJEMPLO 304: 1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-2-ONA



10 ETAPA 1. (E)-3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ACRILATO DE METILO

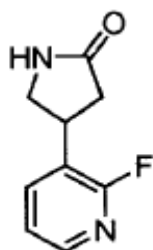
A $Pd[P(t-Bu)_3]_2$ (0,210 g, 0,411 mmol) se le añadieron dioxano (6 ml), acrilato de metilo (2,00 ml, 22,2 mmol), N,N-diciclohexilmetilamina (3,60 ml, 17,0 mmol) y 3-bromo-2-fluoropiridina (1,02 g, 5,80 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó hasta 110°C durante 5 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La

purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 10% al 50% en hexanos) dio el producto que contenía Cy₂NMe. Se eliminó el Cy₂NMe disolviendo la mezcla en DCM (5 ml) y diluyendo con hexanos (10 ml). Se concentró la disolución hasta un volumen de 5 ml y se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a alto vacío para dar (E)-3-(2-fluoropiridin-3-il)acrilato de metilo como un sólido de color blanco.



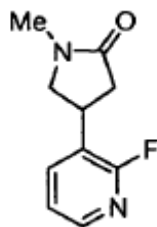
ETAPA 2. 3-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-4-NITROBUTANOATO DE METILO

A (E)-3-(2-fluoropiridin-3-il)acrilato de metilo (0,945 g, 5,22 mmol) se le añadieron nitrometano (10,0 ml, 186 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,120 ml, 0,956 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min., se calentó hasta 50°C durante 1 h y se diluyó con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (1x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 20% al 60% en hexanos) dio 3-(2-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobutanoato de metilo como un aceite incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 243,1 (M+1).



ETAPA 3. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-2-ONA

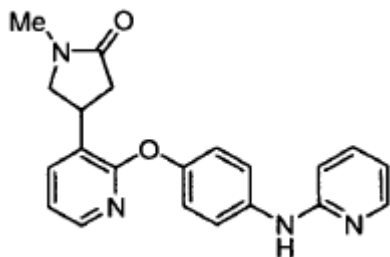
A una disolución de 3-(2-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobutanoato de metilo (0,991 g, 4,09 mmol) en EtOH (20 ml) a 0°C se le añadieron cloruro de níquel (0,532 g, 4,10 mmol) y borohidruro de sodio (1,60 g, 42,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min., se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se extinguió la mezcla de reacción con KH₂PO₄ acuoso saturado y se diluyó con agua y EtOAc. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con EtOAc (6x) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (1x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH del 5% al 10% en DCM) dio 4-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro. EM (ESI, ion pos) m/z: 181,1 (M+1).



ETAPA 4. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-METILPIRROLIDIN-2-ONA

A una disolución de 4-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (0,254 g, 1,41 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se le añadieron yodometano (0,090 ml, 1,4 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 0,056 g, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min., se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se extinguió con agua y se diluyó con salmuera y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (6x) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (1x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 50% al 100% (MeOH al 10%) en hexanos) dio 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite incoloro.

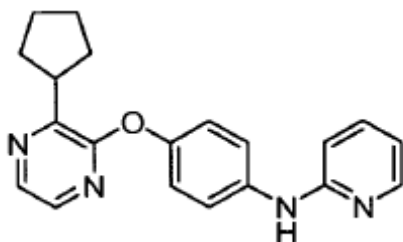
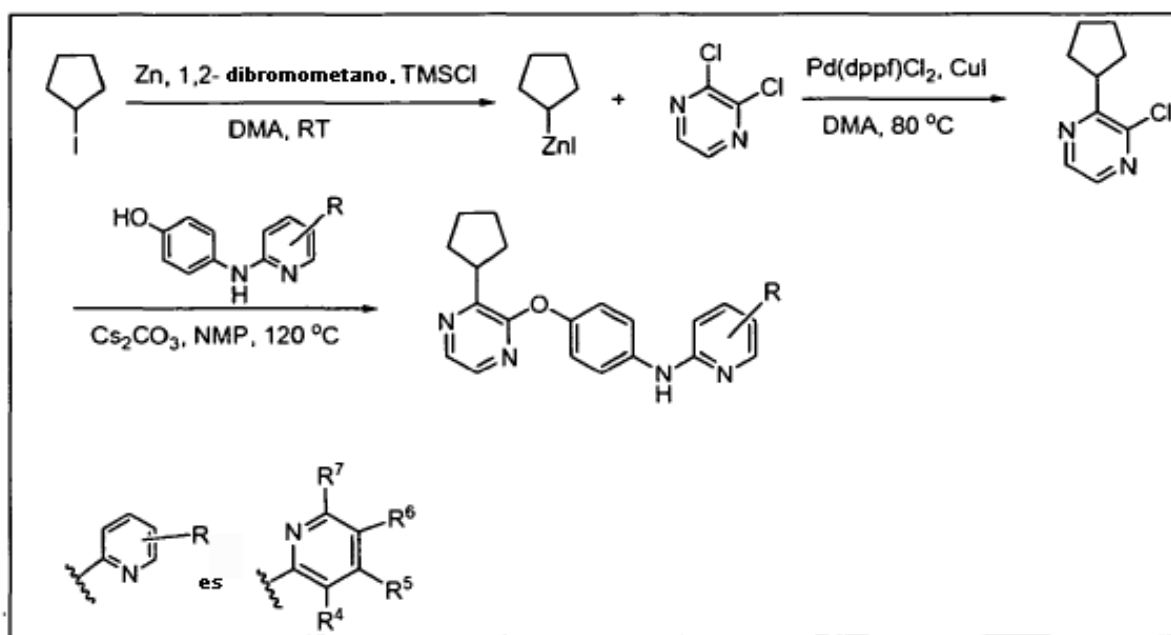
ona como un aceite de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos) m/z: 195,1 (M+1).



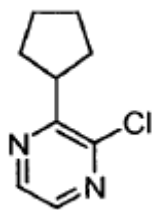
ETAPA 5. 1-METIL-4-(2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-2-ONA

A una mezcla de carbonato de cesio (0,559 g, 1,72 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,320 g, 1,72 mmol) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (0,110 g, 0,566 mmol) se le añadió NMP (2 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó hasta 100°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 1 M (1x), salmuera (1x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 30% al 100% (MeOH al 10%) en hexanos) dio 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona como un sólido de color blanco y una mezcla 1:1 de enantiómeros. EM (ESI, ion pos) m/z: 361,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,01406.

ESQUEMA 50

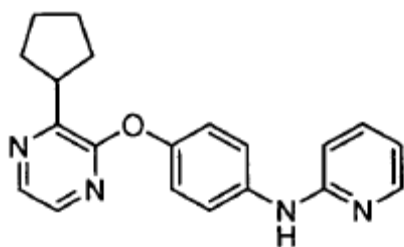


EJEMPLO 305: N-(4-(3-CICLOPENTILPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 2-CLORO-3-CICLOPENTILPIRAZINA

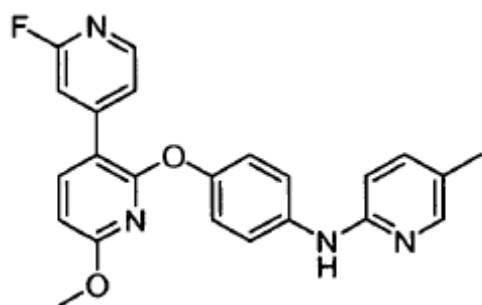
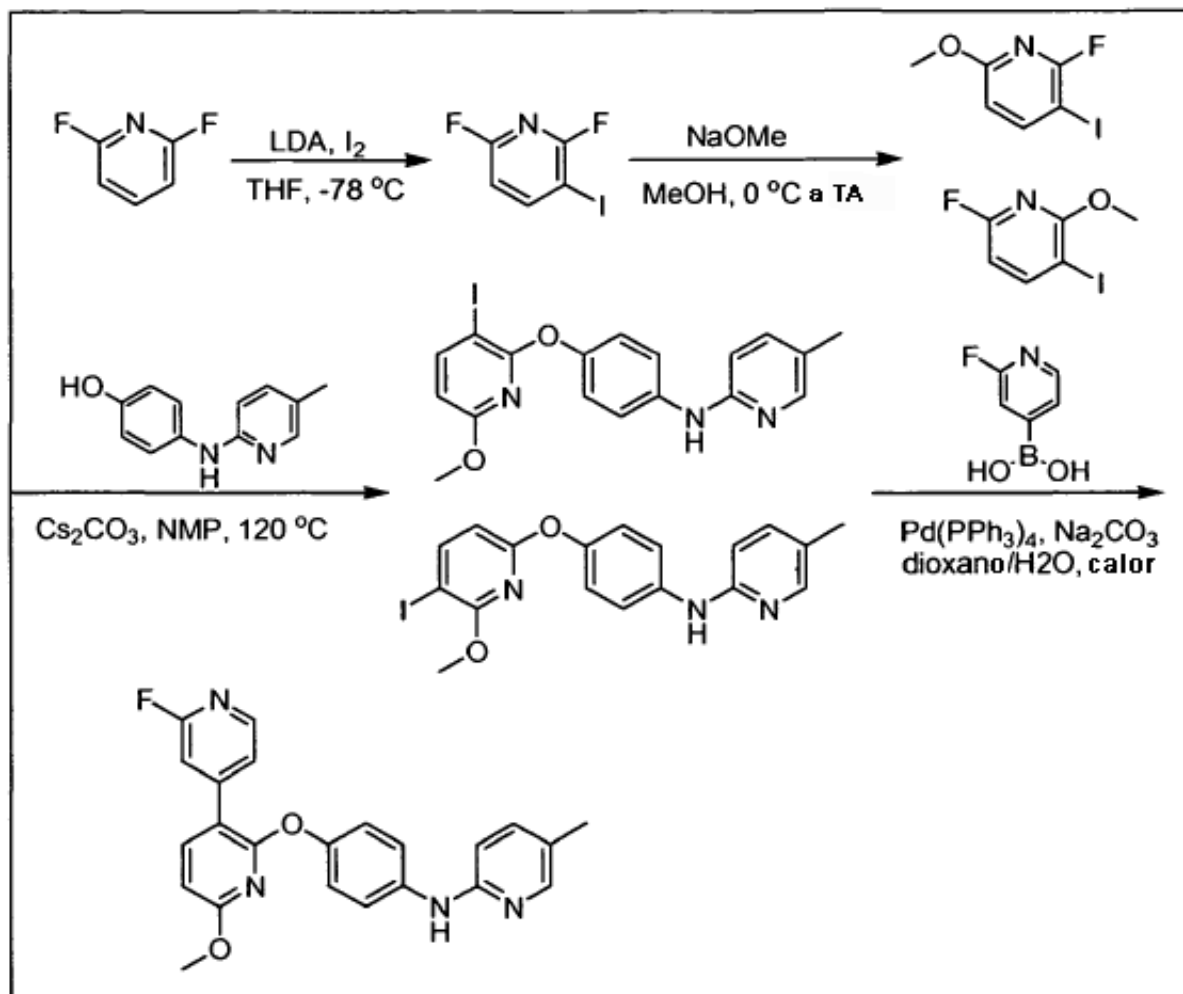
5 A una suspensión de polvo de zinc (2,00 g, 30,6 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano (7:5, v/v, 0,95 ml de volumen total) a lo largo de 5 minutos. Se agitó la mezcla durante 15 min. antes de añadir gota a gota yoduro de ciclopentilo (5,00 g, 25,5 mmol) a lo largo de 15 min. Se agitó esta mezcla durante 15 min. adicionales y después se añadió mediante jeringa a lo largo de 5 min. a una mezcla de yoduro de cobre (I) (0,30 g, 1,60 mmol), dicloro(1,1-bis(difenilfosfinoferroceno))paladio (II) (0,65 g, 0,80 mmol) y 2,3-dicloropirazina (1,66 ml, 16,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 7 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separaron las fases resultantes y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1x). Se lavaron los extractos combinados con agua (2x), cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-cloro-3-ciclopentilpirazina.



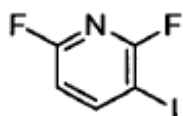
15 ETAPA 2. N-(4-(3-CICLOPENTILPIRAZIN-2-ILOXI)FENIL)PIRIDIN-2-AMINA

Se calentó una mezcla de 4-(piridin-2-ilamino)fenol (0,30 g, 1,60 mmol), carbonato de cesio (1,56 g, 4,80 mmol) y 2-cloro-3-ciclopentilpirazina (0,29 g, 1,60 mmol) bajo argón hasta 120°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 N (2x), cloruro de sodio acuoso saturado (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 333,3 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,012.

ESQUEMA 51



EJEMPLO 306: N-(4-(2'-FLUORO-6-METOXI-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

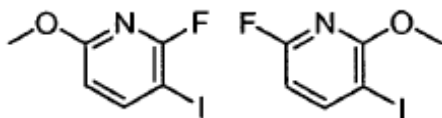


5 ETAPA 1. 2,6-DIFLUORO-3-YODOPIRIDINA

A una disolución con agitación de diisopropilamida de litio (4,34 ml, 8,69 mmol, disolución 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF (20 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2,6-difluoropiridina (0,79 ml, 8,69 mmol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 45 min. antes de añadir yodo (2,21 g, 8,69 mmol) en THF (10 ml) mediante jeringa. Se agitó la reacción durante 30 min. adicionales a -78°C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con sulfito de sodio acuoso al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de

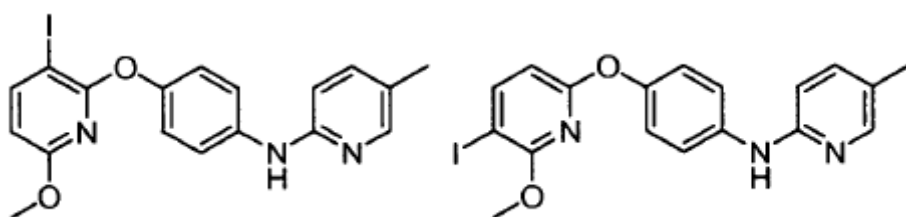
10

magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2,6-difluoro-3-yodopiridina.



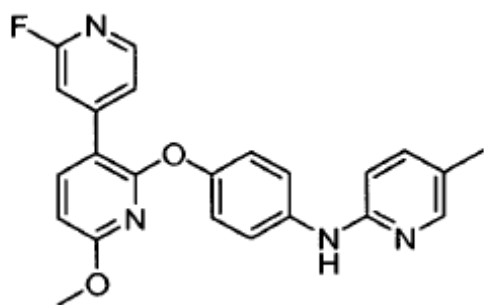
ETAPA 2. 2-FLUORO-3-YODO-6-METOXIPIRIDINA Y 6-FLUORO-3-YODO-2-METOXIPIRIDINA

- 5 Se disolvió sodio metálico (0,14 g, 5,89 mmol) en MeOH (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta 0°C antes de añadir 2,6-difluoro-3-yodopiridina (1,42 g, 5,89 mmol) en MeOH (3 ml) mediante jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 h antes de dejarse calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y después se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar una mezcla de 2-fluoro-3-yodo-6-metoxipiridina y 6-fluoro-3-yodo-2-metoxipiridina. 2-fluoro-3-yodo-6-metoxipiridina.



ETAPA 3. N-(4-(3-YODO-6-METOXIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA Y N-(4-(5-YODO-6-METOXIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

- 15 Se mezcló una mezcla de 2-fluoro-3-yodo-6-metoxipiridina y 6-fluoro-3-yodo-2-metoxipiridina (0,25 g, 0,99 mmol), 4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenol (0,40 g, 1,98 mmol) y carbonato de cesio (0,64 g, 1,98 mmol) en NMP (3 ml). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 120°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar a mezcla de N-(4-(3-yodo-6-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina y N-(4-(5-yodo-6-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 472,0 (M+1) para ambos isómeros.

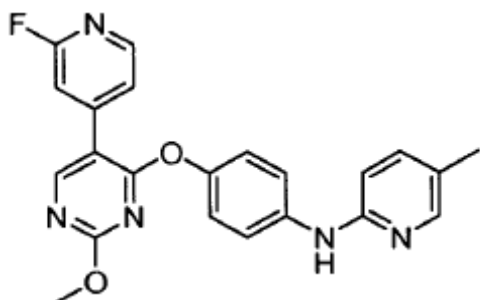
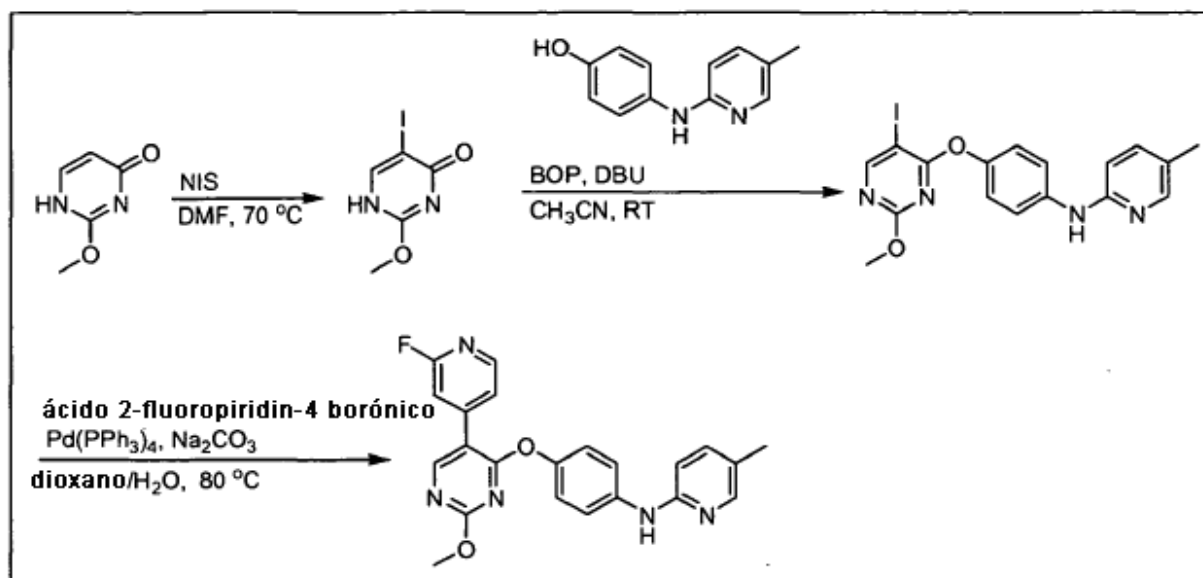


ETAPA 4. N-(4-(2'-FLUORO-6-METOXI-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

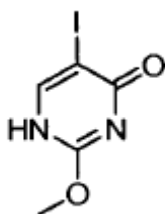
- 25 Se mezclaron una mezcla de N-(4-(3-yodo-6-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina y N-(4-(5-yodo-6-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (0,13 g, 0,29 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (0,049 g, 0,35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,033 g, 0,029 mmol) en dioxano (1,2 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió carbonato de sodio (0,43 ml, 0,87 mmol, 2,0 M en agua) mediante jeringa y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h. Entonces se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 4 h adicionales antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar una mezcla de N-(4-(2'-fluoro-6-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina y N-(4-(2'-fluoro-2-metoxi-3,4'-bipiridin-6-

iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. Entonces se separaron los regioisómeros mediante HPLC de fase inversa. Entonces se repartió el regioisómero deseado entre DCM y bicarbonato de sodio acuoso sat. Se separaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar N-(4-(2'-fluoro-6-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 403,1 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,002.

5 ESQUEMA 52



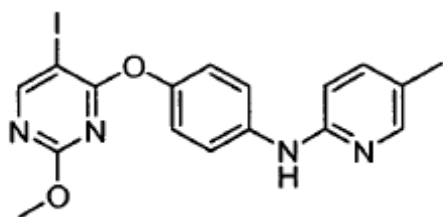
EJEMPLO 307: N-(4-(5-(2-FLUOROPIRIDIN-4-IL)-2-METOXIPIRIMIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA



10 ETAPA 1. 5-YODO-2-METOXIPIRIMIDIN-4-(1H)-ONA

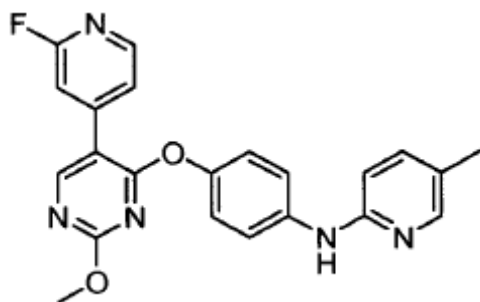
Se mezclaron 2-metoxipirimidin-4-(1H)-ona (1,00 g, 7,93 mmol) y N-yodosuccinimida (3,57 g, 15,86 mmol) en DMF (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se suspendió el sólido resultante en DCM, se filtró y se lavó con DCM para dar 5-yodo-2-metoxipirimidin-4-(1H)-ona. EM (ESI, ion pos) m/z: 252,9 (M+1).

15



ETAPA 2. N-(4-(5-YODO-2-METOXIPIRIMIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

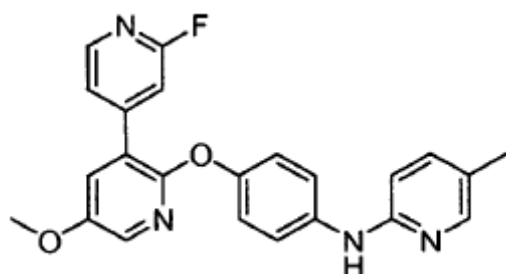
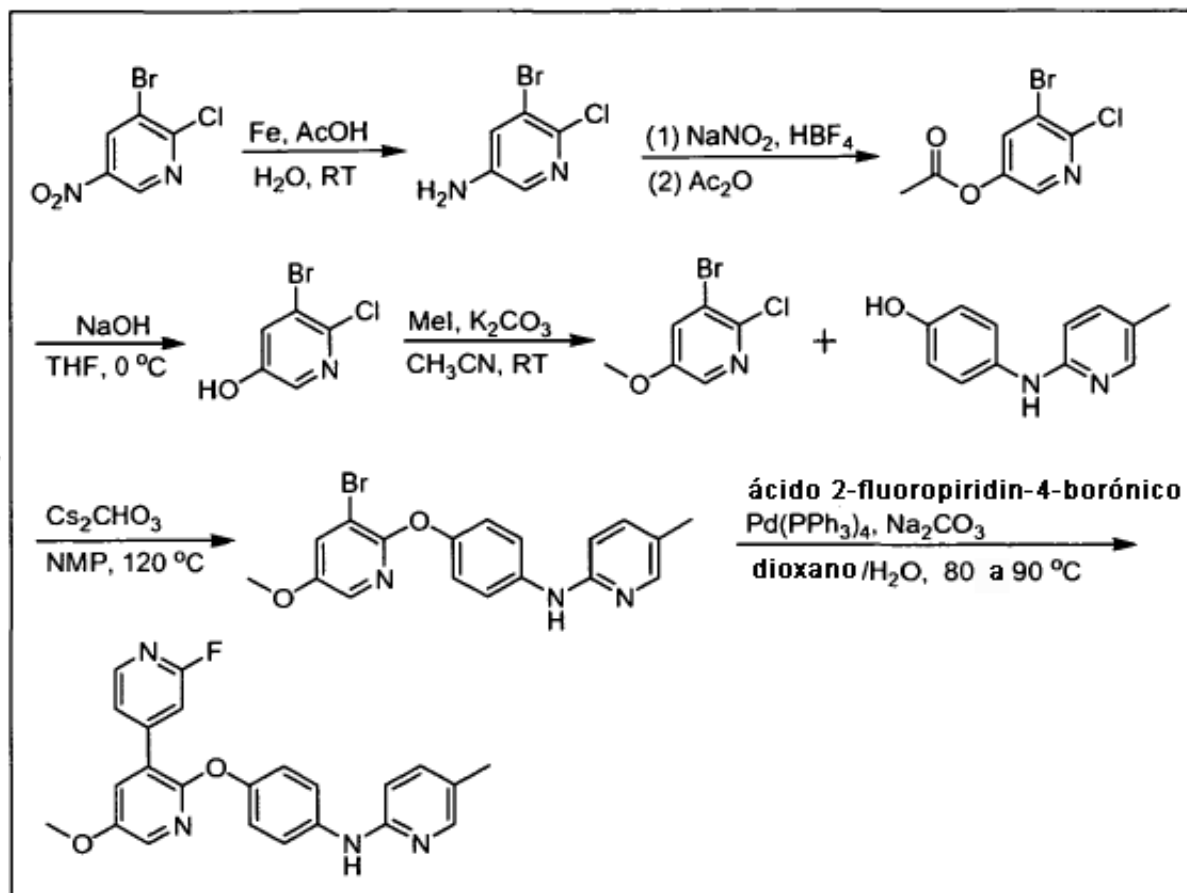
A una mezcla con agitación de 5-yodo-2-metoxipirimidin-4-(1H)-ona (0,12 g, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (V) (0,24 g, 0,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml, 0,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. antes de añadir 4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenol (0,27 g, 1,37 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(5-yodo-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 435,1 (M+1).



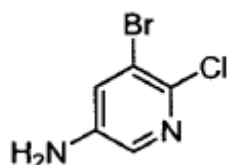
ETAPA 3. N-(4-(5-(2-FLUOROPIRIDIN-4-IL)-2-METOXIPIRIMIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

Se mezclaron N-(4-(5-yodo-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (0,061 g, 0,14 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (0,030 g, 0,21 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,016 g, 0,014 mmol) en dioxano (0,5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió carbonato de sodio (0,21 ml, 0,42 mmol, 2,0 M en agua) mediante jeringa y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 404,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,016.

ESQUEMA 53

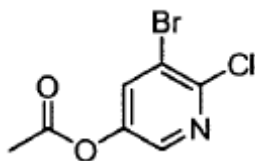


EJEMPLO 308 N-(4-(2'-FLUORO-5-METOXI-3,4'-BIPYRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA



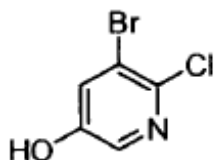
5 ETAPA 1. 5-BROMO-6-CLOROPYRIDIN-3-AMINA

A una mezcla con agitación de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (10,00 g, 42,1 mmol) y ácido acético (12,16 ml, 211 mmol) en agua (100 ml) a 0°C se le añadió hierro (11,76 g, 211 mmol, en polvo de 325 de malla). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua. Entonces se extrajo el filtrado con EtOAc. Entonces se lavó la torta de filtro con EtOAc y se combinó el filtrado resultante con la fase orgánica anterior de la extracción acuosa. Entonces se lavaron las dos mezclas orgánicas con agua (2x), se lavaron con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 207,9 y 209,9 (M+1).



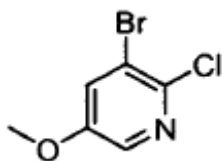
ETAPA 2. ACETATO DE 5-BROMO-6-CLOROPIRIDIN-3-ILO

A una mezcla con agitación de 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (7,57 g, 36,5 mmol) en ácido tetrafluorobórico (70 ml, 536 mmol, disolución al 48% en peso en agua) a 0 °C se le añadió lentamente nitrito de sodio (2,64 g, 38,3 mmol) en agua (70 ml) a lo largo de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua. Se disolvió el sólido resultante en anhídrido acético (70 ml, 742 mmol) y se agitó a 70°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar acetato de 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo. EM (ESI, ion pos) m/z: 249,9 y 251,9 (M+1).



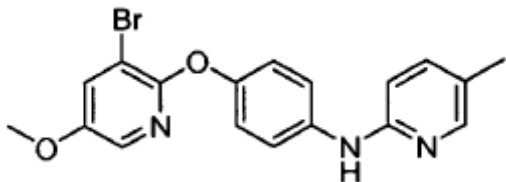
ETAPA 3. 5-BROMO-6-CLOROPIRIDIN-3-OL

A una mezcla con agitación de acetato de 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo (3,98 g, 15,89 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió hidróxido de sodio (20 ml, 50,0 mmol, 2,5 M en agua). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 45 min. Se concentró parcialmente la mezcla de reacción y se llevó a un pH de aproximadamente 7 mediante adición de ácido acético. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua para dar 5-bromo-6-cloropiridin-3-ol. EM (ESI, ion pos) m/z: 207,9 y 209,9 (M+1).



ETAPA 4. 3-BROMO-2-CLORO-5-METOXIPIRIDINA

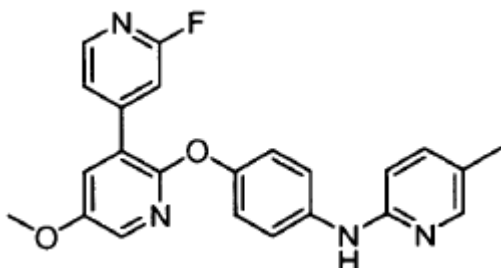
A una mezcla con agitación de 5-bromo-6-cloropiridin-3-ol (2,95 g, 14,15 mmol) y carbonato de potasio (1,28 ml, 21,23 mmol) en acetonitrilo (45 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió yodometano (0,93 ml, 14,86 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar 3-bromo-2-cloro-5-metoxipiridina. EM (ESI, ion pos) m/z: 221,9 y 223,9 (M+1).



ETAPA 5. N-(4-(3-BROMO-5-METOXIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

Se mezclaron 3-bromo-2-cloro-5-metoxipiridina (0,30 g, 1,35 mmol), 4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenol (0,68 g, 3,37 mmol) y carbonato de cesio (1,32 g, 4,05 mmol) en NMP (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat. (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice. El producto aislado contenía una impureza significativa. Se eliminó la impureza mediante HPLC de fase inversa. Se repartió el producto deseado entre DCM y bicarbonato de sodio

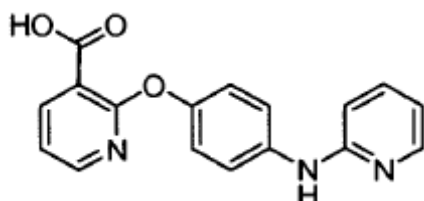
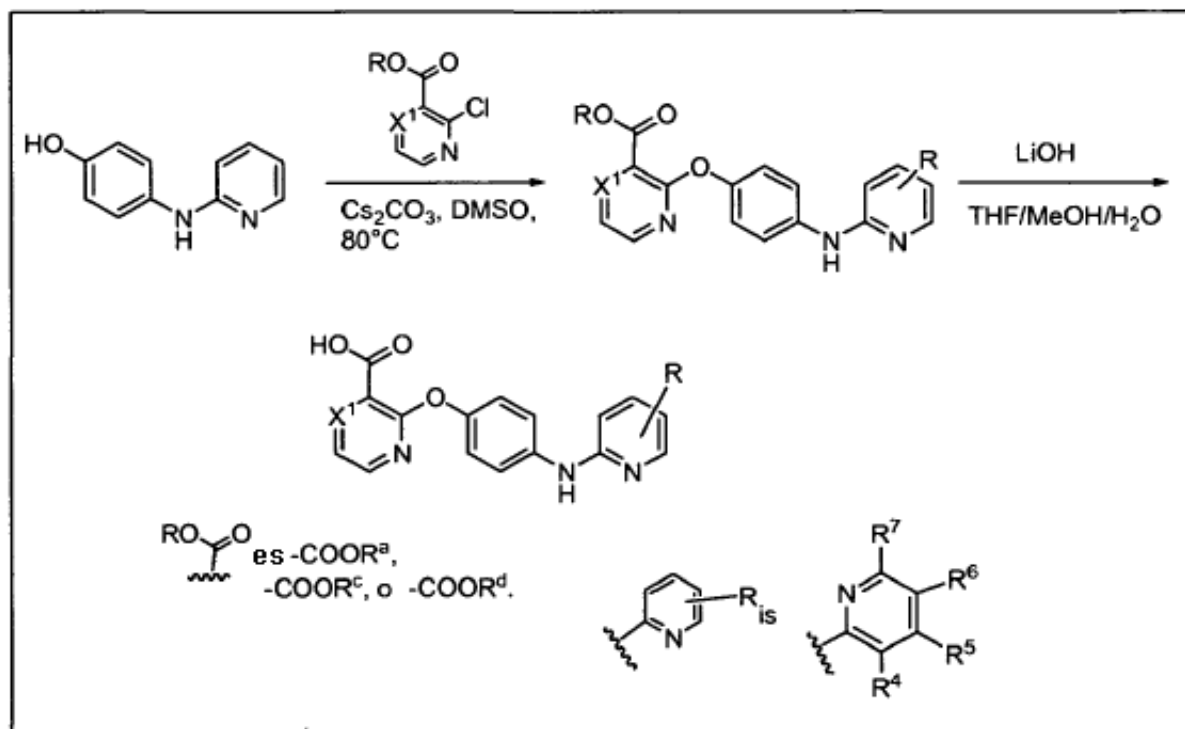
acuoso sat. Se separaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar N-(4-(3-bromo-5-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 386,1 y 388,1 (M+1).



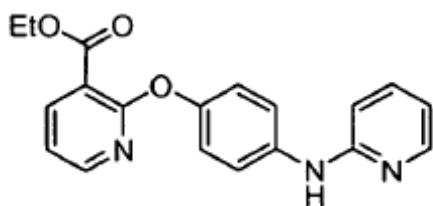
5 ETAPA 6. N-(4-(2'-FLUORO-5-METOXI-3,4'-BIPIRIDIN-2-ILOXI)FENIL)-5-METILPIRIDIN-2-AMINA

Se mezclaron N-(4-(3-bromo-5-metoxipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (0,076 g, 0,20 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (0,056 g, 0,39 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,023 g, 0,020 mmol) en dioxano (0,8 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió carbonato de sodio (0,30 ml, 0,59 mmol, 2,0 M en agua) mediante jeringa y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 20 h antes de calentarse hasta 90°C y se agitó durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro de sodio sat., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-(2'-fluoro-5-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina. EM (ESI, ion pos) m/z: 403,2 (M+1). Cl₅₀ (uM) 0,004.

ESQUEMA 54

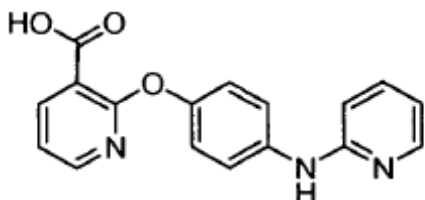


EJEMPLO 309: ÁCIDO 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTÍNICO



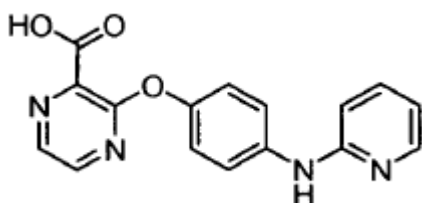
ETAPA 1: 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINATO DE ETILO

5 A un recipiente de presión de 150 ml se le añadieron 2-cloronicotinato de etilo (3,1 g, 17 mmol), 4-(piridin-2-ilamino)fenol (3,14 g, 17 mmol) y carbonato de cesio (5,8 g, 18 mmol) seguido por DMSO. Se selló la disolución y se calentó hasta 100°C durante 20 h. Se enfrió y se diluyó con agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo de color marrón oscuro. Se llevó el residuo a diclorometano y se adsorbió sobre gel de sílice antes de purificarse con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 50%:hexanos), proporcionando el producto como un sólido de color naranja pálido. EM (ESI, ion pos) m/z: 336,0 (M+1).

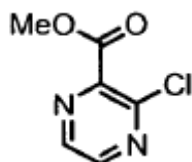


ETAPA 2: ÁCIDO 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTÍNICO

10 A una disolución de 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinato de etilo (6,23 g, 18,6 mmol) en THF (0,28 M) se le añadió hidróxido de litio (1,33 g, 55,7 mmol). Se agitó la reacción durante 16 h antes de añadir un equivalente de adición de hidróxido de litio y un volumen de metanol y agua con respecto a THF como para preparar una disolución 3:2:1 de THF:metanol:agua. Se calentó la suspensión resultante hasta 40°C durante 1,5 h. Se separó el sólido del filtrado mediante filtración para producir el producto como un sólido de color naranja pálido. EM (ESI, ion pos) m/z: 308,0 (M+1). Cl₅₀ (μM) 8,955.

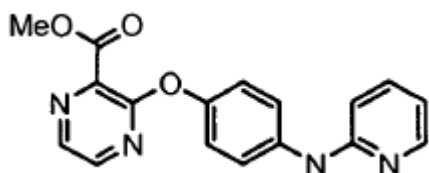


EJEMPLO 310: ÁCIDO 3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO



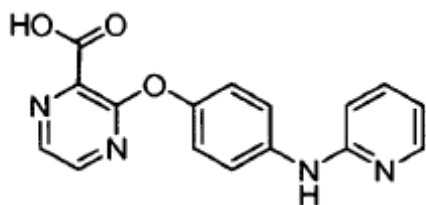
ETAPA 1: 3-CLOROPIRAZIN-2-CARBOXILATO DE METILO

20 A una suspensión de ácido 3-cloropirazin-2-carboxílico (10 g, 63 mmol) y carbonato de cesio (31 g, 95 mmol) en DMF se le añadió yodometano (5,9 ml, 95 mmol). Se agitó la disolución durante 48 horas. Tras ese tiempo, se retiró la reacción de la agitación, se acidificó a pH 5 con HCl 1,0 N y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el material objetivo como un aceite de color naranja. EM (ESI, ion pos) m/z: 173,0 (M+1).



ETAPA 2: 3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-CARBOXILATO DE METILO

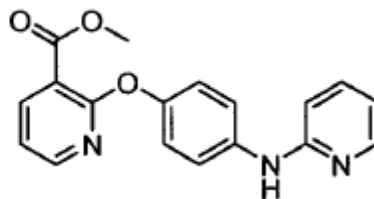
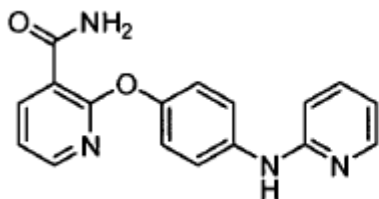
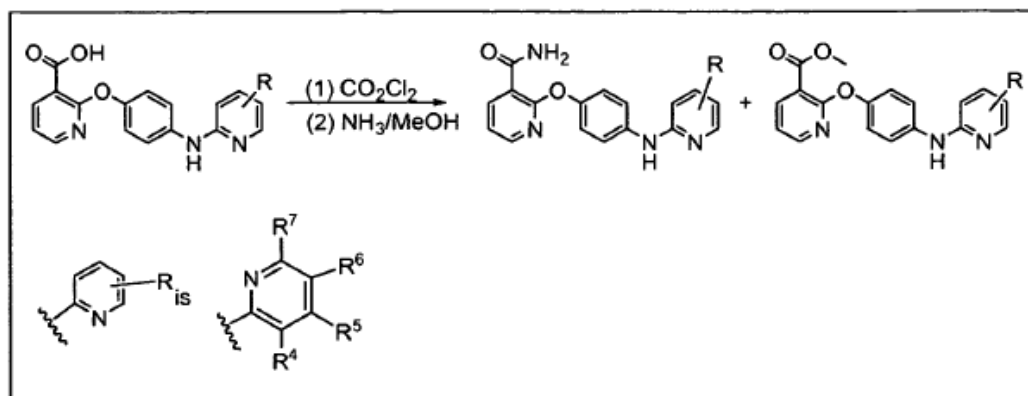
A un tubo sellable de 350 ml se le añadieron 4-(piridin-2-ilamino)fenol (5,16 g, 27,7 mmol), 3-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (4,78 g, 27,7 mmol) y carbonato de cesio (9,93 g, 30,5 mmol) con DMSO. Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C durante tres días. Tras enfriar hasta temperatura, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas, de color marrón oscuro, sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se adsorbió el residuo de color marrón sobre sílice a alto vacío y se purificó de manera ultrarrápida sobre (MeOH del 0,5 al 10%/DCM), proporcionando el producto como un sólido de color tostado pálido (7,44 g, 23,1 mmol, 83%). EM (ESI, ion pos) m/z: 323,0 (M+1).



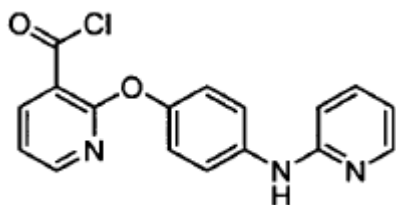
ETAPA 3: ÁCIDO 3-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO

A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (7,44 g, 23,1 mmol) se le añadió el disolvente mixto de THF/MeOH/agua. Se agitó la disolución de color tostado a temperatura ambiente con la adición de hidróxido de litio (1,66 g, 69,2 mmol). Se formó rápidamente un precipitado de color blanco. Se acidificó la suspensión a pH 3 con HCl:diel éter 1 N, se basificó a pH 9 con NaOH 10 N y volvió a neutralizarse a pH 7 con HCl concentrado. Se recogió el precipitado mediante filtración y se identificó como el producto. EM (ESI, ion pos) m/z: 309,0 (M+1). Cl₅₀ (uM) 18,835.

ESQUEMA 55

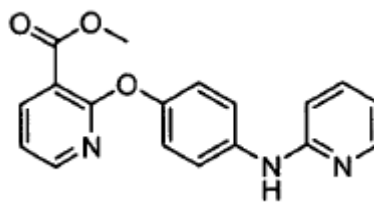
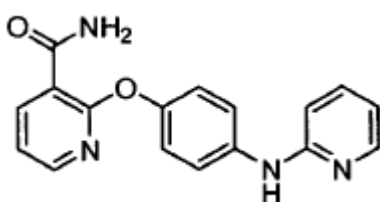


EJEMPLOS 311 y 312: 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINAMIDA Y 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINATO DE METILO



ETAPA 1. CLORURO DE 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINOILO

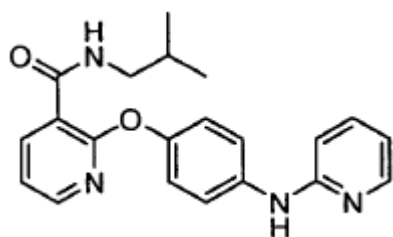
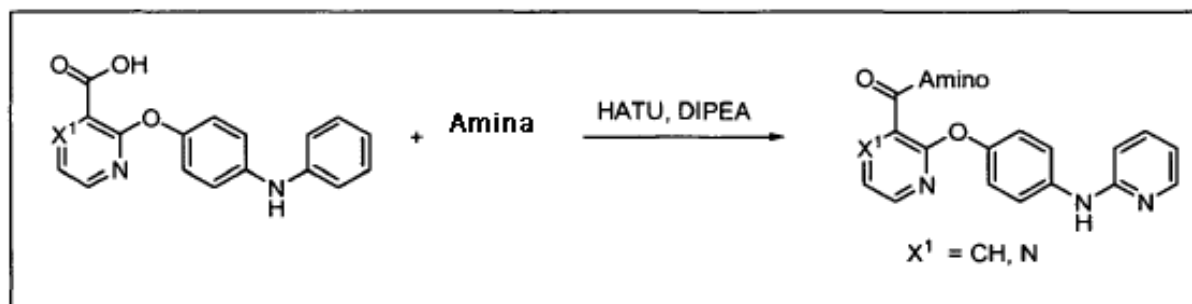
Se añadió lentamente una disolución 2 M de cloruro de oxaloilo (3,86 ml, 7,71 mmol) a una suspensión de ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico (1580 mg, 5,14 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió gota a gota DMF (0,040 ml, 0,514 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en CH_2Cl_2 (5 ml) y se filtró para proporcionar cloruro de 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinoilo como un sólido de color amarillo con el que se continuó sin purificación adicional.



ETAPA 2: 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINAMIDA Y 2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINATO DE METILO

Se disolvió el producto bruto de la etapa anterior en una disolución 2 M de amoníaco en metanol (20 ml, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida y 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinato de metilo como sólidos de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 307,0 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,9198 y EM (ESI, ion pos) m/z: 322,0 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,1949 (M+1), respectivamente.

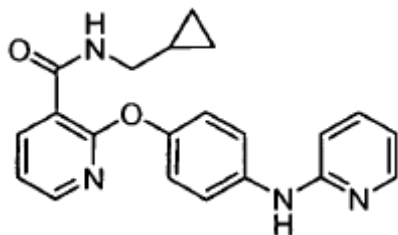
ESQUEMA 56



EJEMPLO 313: N-ISOBUTIL-2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINAMIDA

Se añadió HATU (178 mg, 0,469 mmol) a una mezcla de ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico (131 mg, 0,426 mmol) y diisopropiletilamina (148 μl , 0,853 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 10 min. Se añadió isobutilamina (63,5 μl , 0,639 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-isobutil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida como un

sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos) m/z: 363,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,09344.

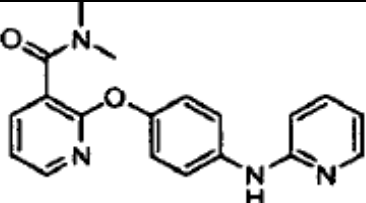
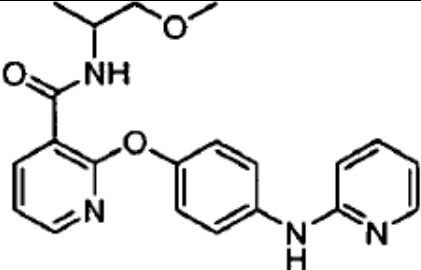
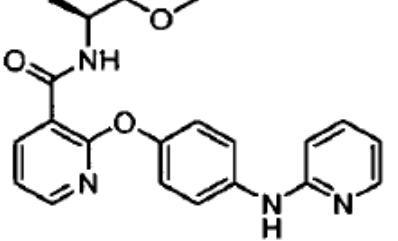
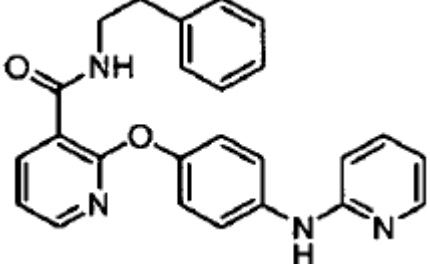
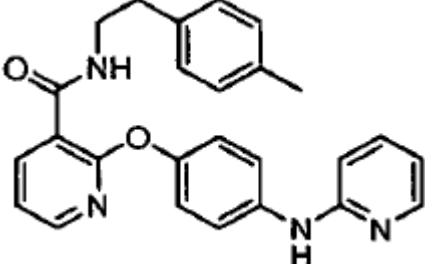
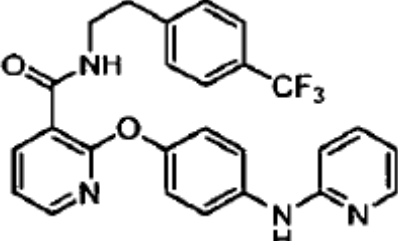
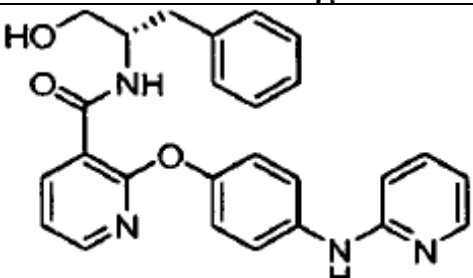


EJEMPLO 314: N-(CICLOPROPILMETIL)-2-(4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)NICOTINAMIDA

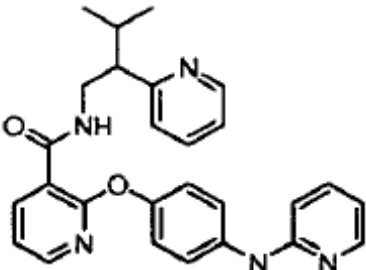
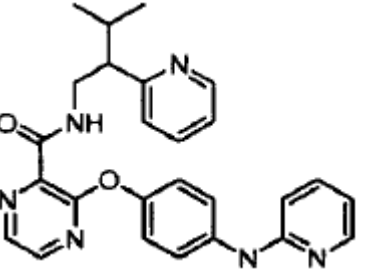
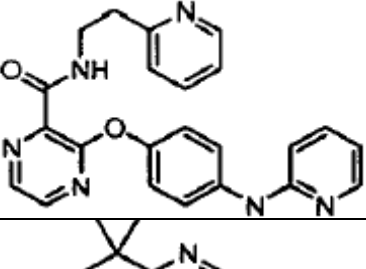
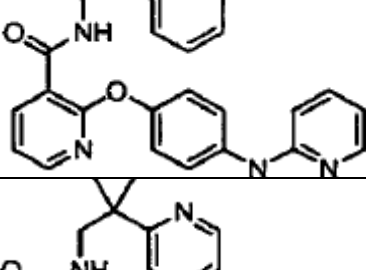
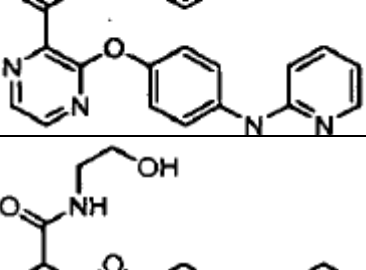
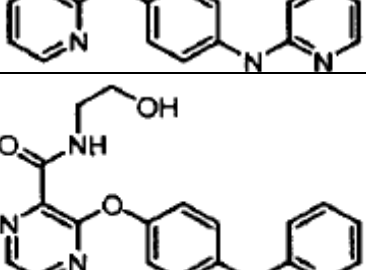
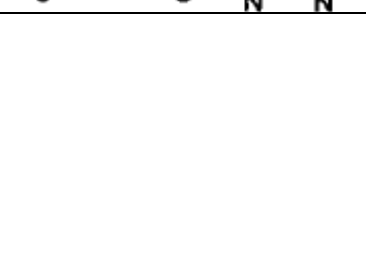
5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico (0,333 g, 1,08 mmol), clorhidrato de ciclopropilmetanamina (0,116 g, 1,08 mmol) y TEA (0,4500 ml, 3,25 mmol) en DMF para agitar durante 5 min. Entonces se añadieron EDC (0,2314 g, 1,19 mmol) y HOBt (0,1870 g, 1,19 mmol) y se dejó agitar durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (1x10 ml), cloruro de sodio saturado (1x10 ml), bicarbonato de sodio saturado (1x10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se adsorbió el producto bruto sobre un lecho de gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada de Biotage™ (25M), eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 5% en DCM, para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida. EM (ESI, ion pos) m/z: 361,1 (M+1). Cl_{50} (uM) 0,831.

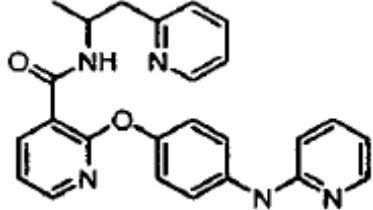
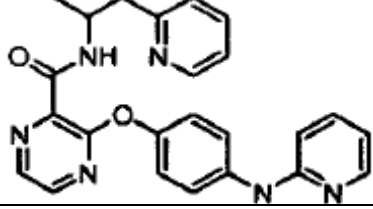
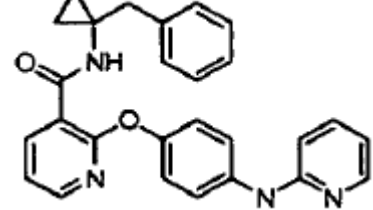
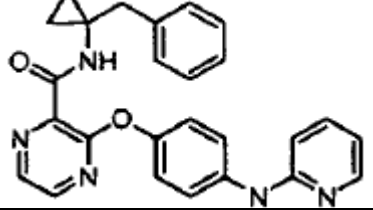
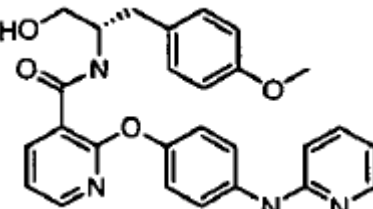
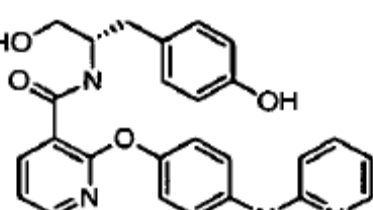
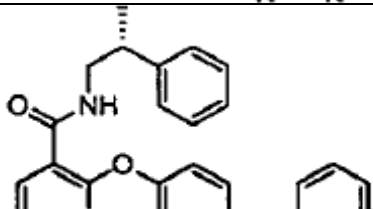
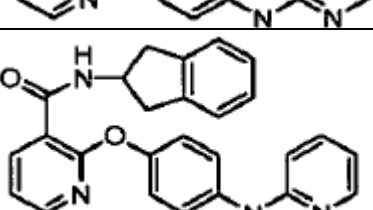
TABLA XVIIA: A CONTINUACIÓN SE PRESENTAN EN TABLA LOS EJEMPLOS 315 A 441:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl_{50} de PDE10 (uM)
315		N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	321,1	0,637
316		N-alil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	347,1	0,113
317		N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	345,0	0,2306
318		N-(ciclohexilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	403,1	0,3215

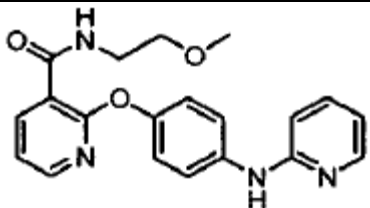
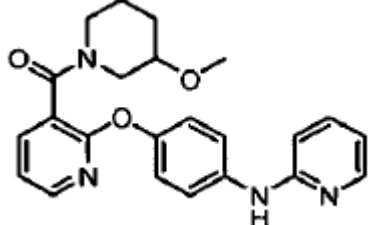
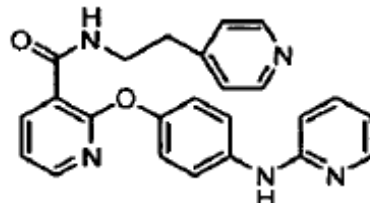
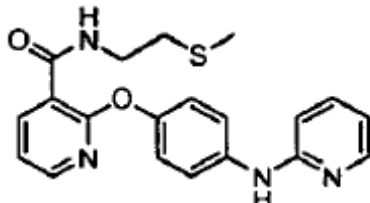
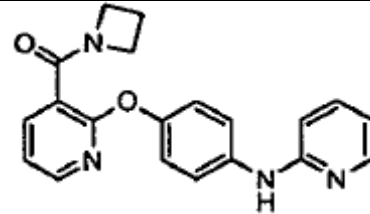
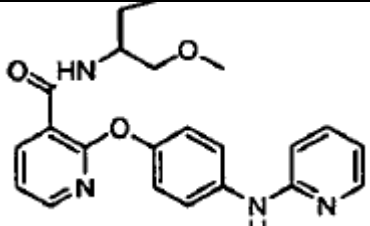
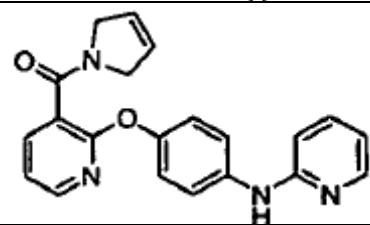
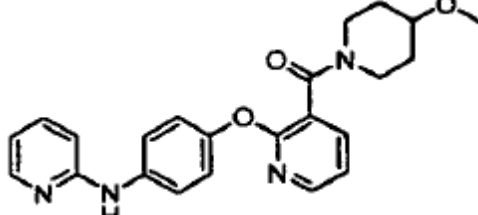
319		N,N-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	335,1	2,32
320		(rac)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	379,0	0,08832
321		(S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	379,1	0,37275
322		N-fenetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	411,1	0,04334
323		N-(4-metilfenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	425,0	0,061885
324		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)nicotinamida	479,1	0,068235
325		(S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	441,0	0,02388

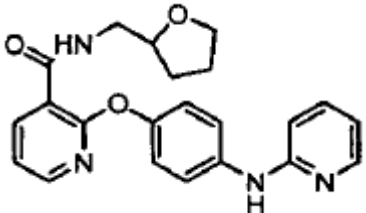
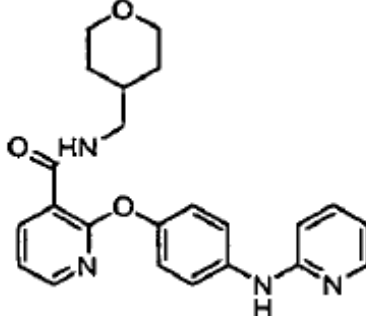
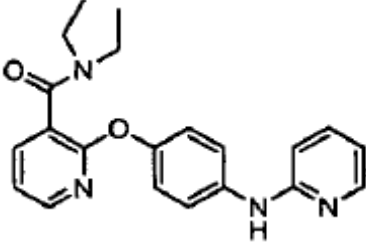
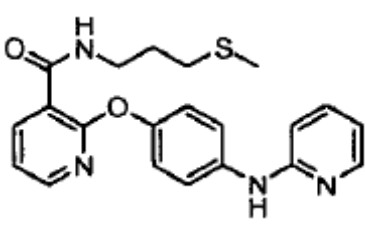
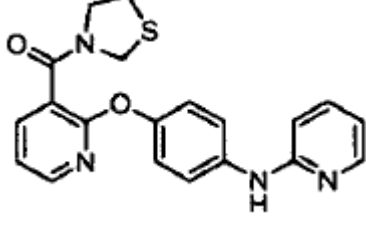
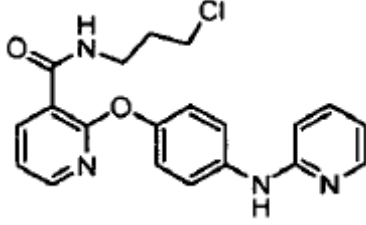
326		(R)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	441,0	0,2357
327		(S)-N-(1-metoksi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	455,1	0,03996
328		(S)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	425,0	0,1438
329		(S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	380,0	0,76885
330		N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	412,1	0,05744
331		3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida	480,1	0,0765

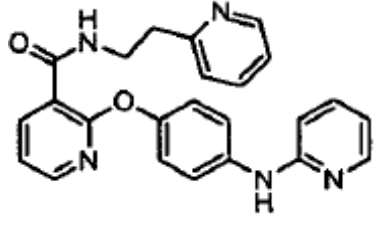
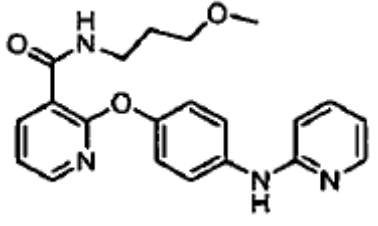
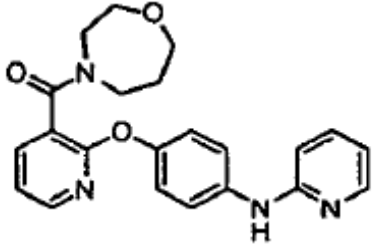
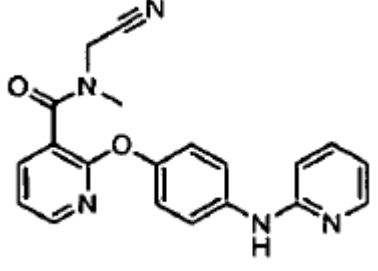
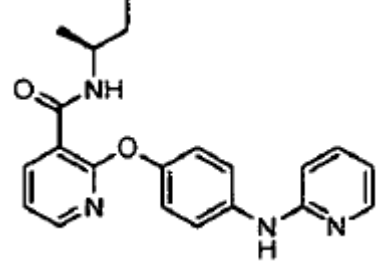
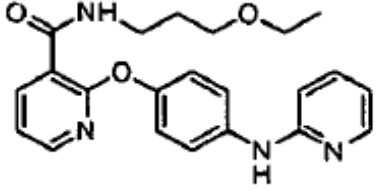
332		(rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	454,1	0,087
333		(rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	455,1	0,121
334		N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	413,1	0,143
335		N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	440,0	0,034
336		N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	441,0	0,0232
337		N-(2-hidroxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	351,1	0,367
338		N-(2-hidroxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	352,1	1,162

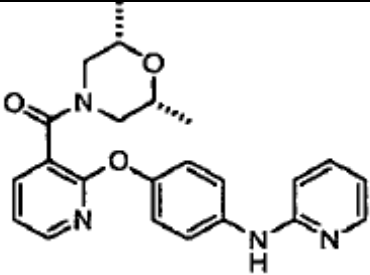
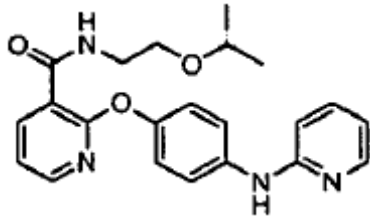
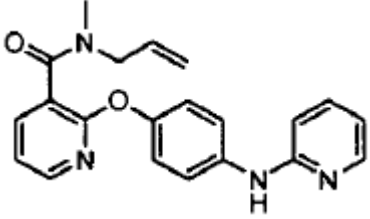
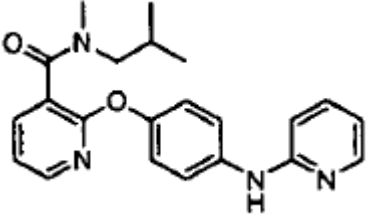
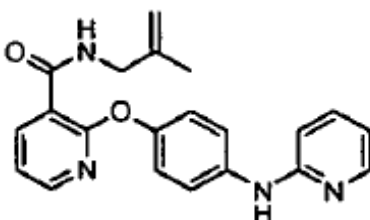
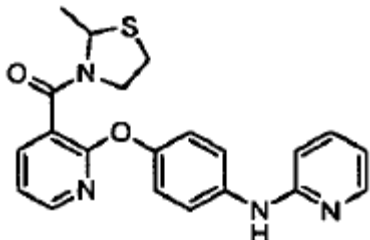
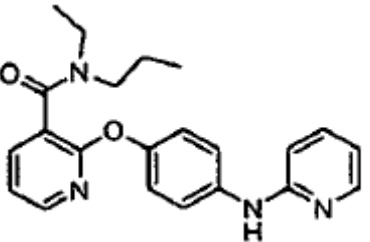
339		(rac)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	426,1	0,038
340		(rac)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	427,1	0,0487
341		N-(1-bencilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	437,0	0,0102
342		N-(1-bencilciclopropil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-carboxamida	438,1	0,0352
343		(S)-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	471,1	0,0171
344		(S)-N-(1-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	457,1	0,0895
345		(R)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	425,1	0,138
346		N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	423,1	0,546

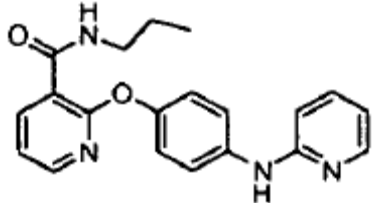
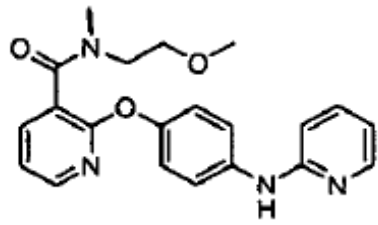
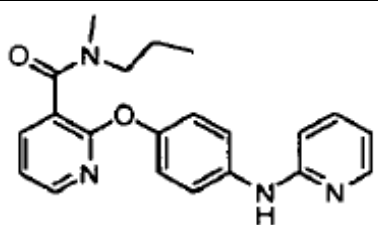
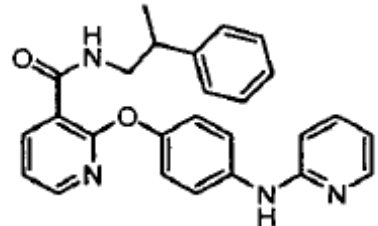
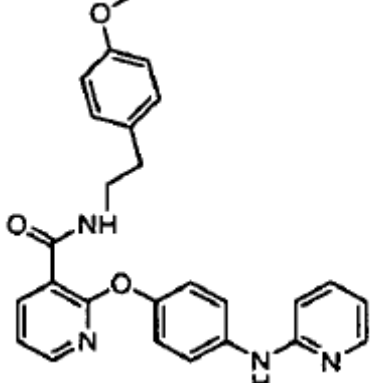
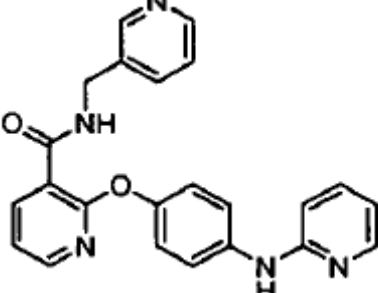
347		N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	457,1	0,0800
348		(rac)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	443,0	0,0448
349		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	443,0	0,0642
350		(R)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	443,0	0,0099
351		N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	361,2	0,656467
352		N-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	387,2	0,448667
353		N-(but-3-enil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	360,8	0,08562

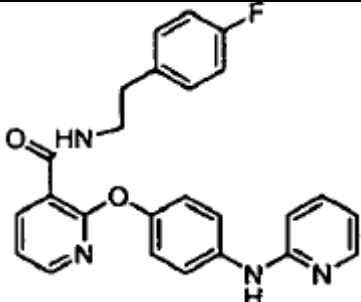
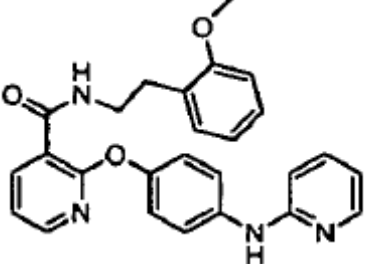
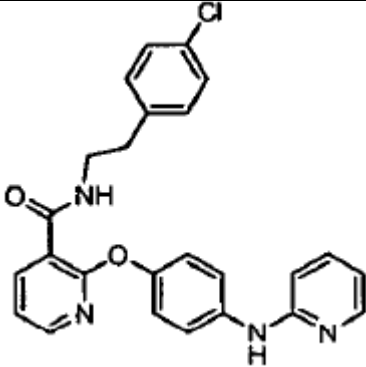
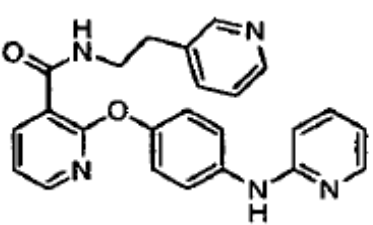
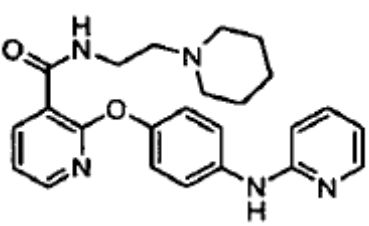
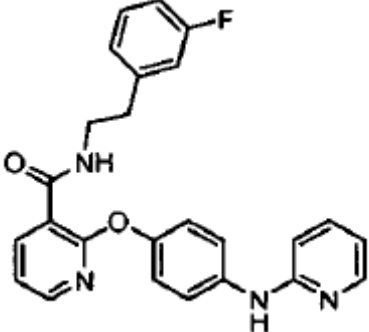
354		N-(2-metoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	365,2	0,3634
355		(rac)-(3-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	405,2	2,633
356		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(piridin-2-il)etil)nicotinamida	412,4	0,102
357		N-(2-(metiltio)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	381,2	0,1315
358		azetidin-1-il(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	347,2	2,204
359		(rac)-N-(1-metoxibutan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	393,2	0,06166
360		(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona	359,2	0,5791
361		(4-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	404,8	3,768

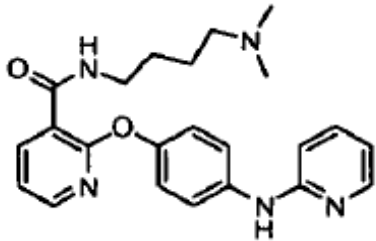
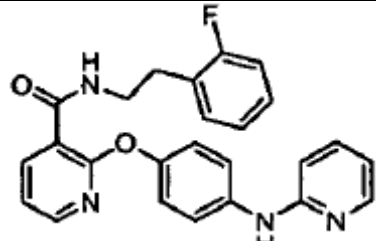
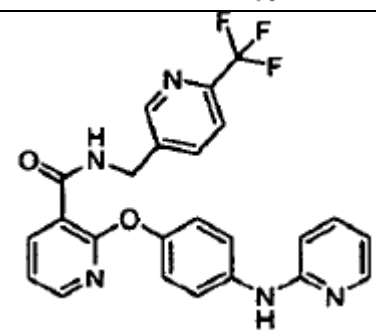
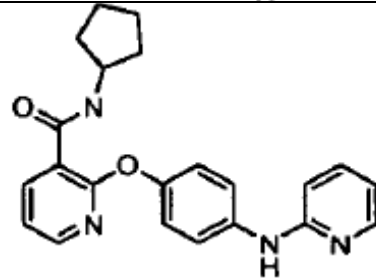
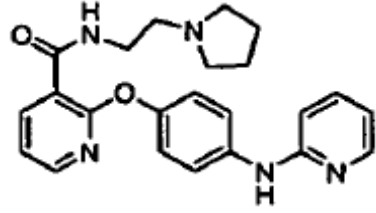
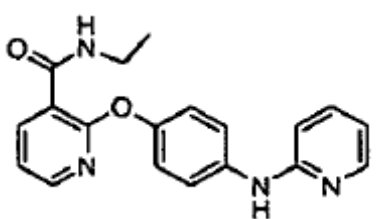
362		(rac)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)nicotinamida	391,2	0,2475
363		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)nicotinamida	405,2	0,8227
364		N,N-dietil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	363,2	1,983
365		N-(3-(metiltio)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	404,8	0,1529
366		(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(tiazolidin-3-il)metanona	378,8	1,207
367		N-(3-cloropropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	383,2	0,1677

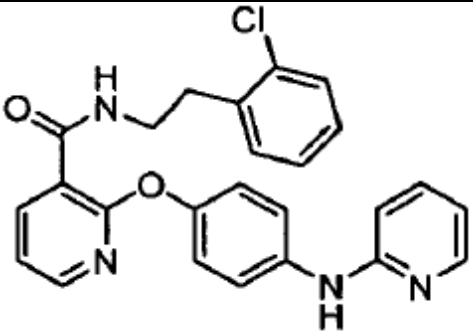
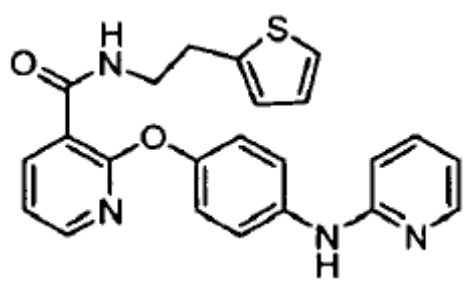
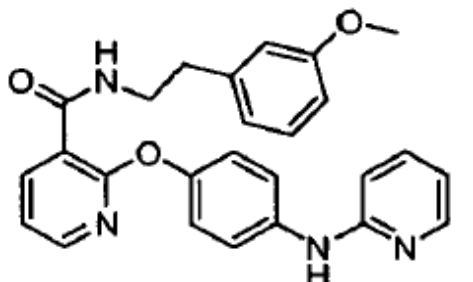
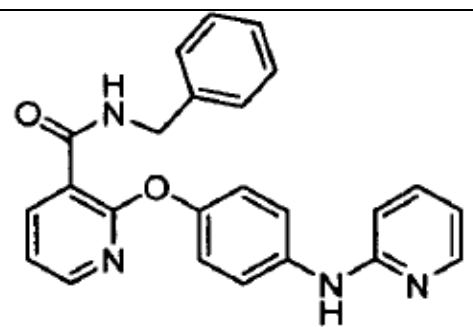
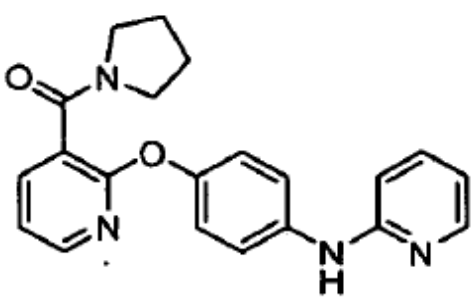
368		N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	412,4	0,04377
369		N-(3-metoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	378,8	0,121
370		(1,4-oxazepan-4-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	391,2	3,102
371		N-metil-N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	359,2	0,6166
372		(R)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	363,0	0,07463
373		N-(3-etoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	392,8	0,1257

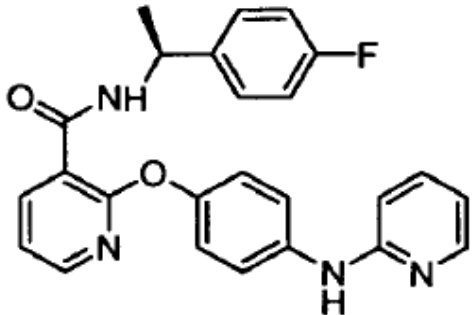
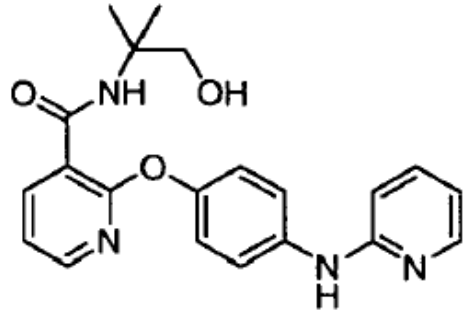
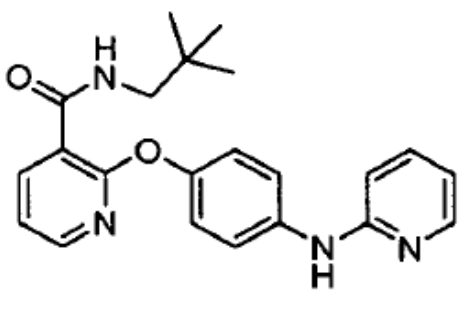
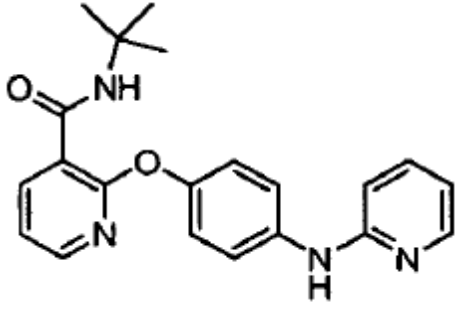
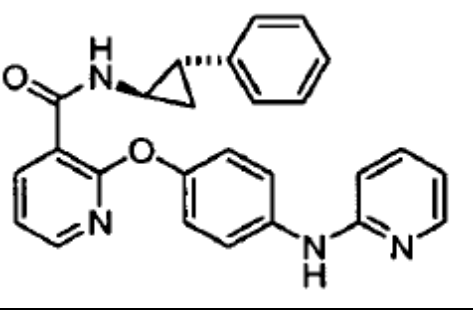
374		((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	405,0	0,4317
375		N-(2-isopropoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	393,0	0,1189
376		N-aliil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	361,0	2,22
377		N-isobutil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	377,0	4,428
378		N-(2-metilalil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	361,0	0,05864
379		(2-metiltiazolidin-3-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)metanona	392,9	2,569
380		N-etil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	377,0	4,531

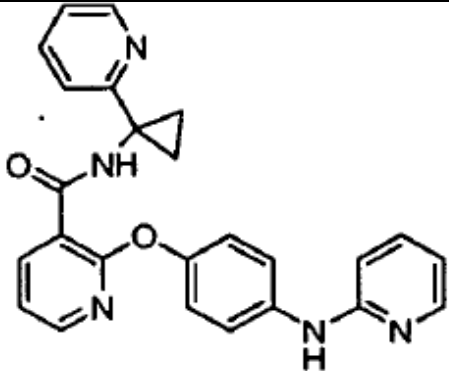
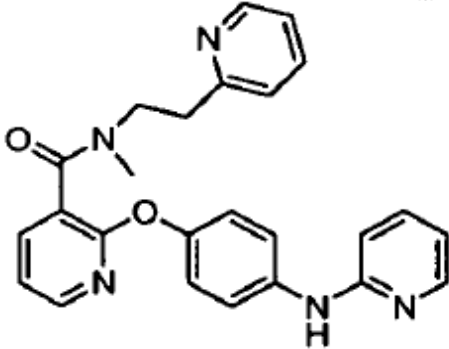
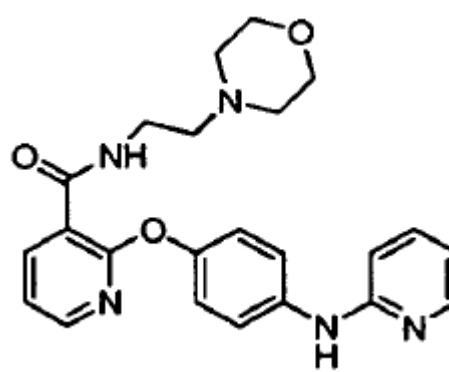
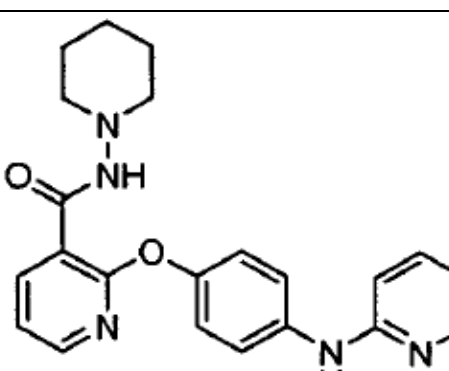
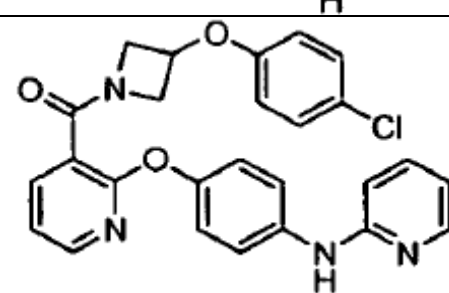
381		N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	349,0	0,5749
382		N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	379,0	4,137
383		N-metil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	349,0	3,574
384		rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	424,8	0,093183
385		N-(4-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	441,0	0,023365
386		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida	397,9	0,13255

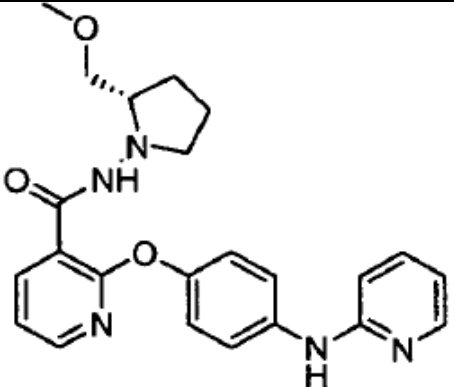
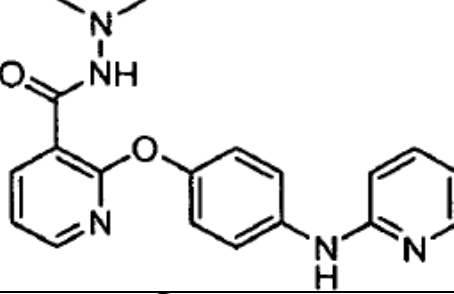
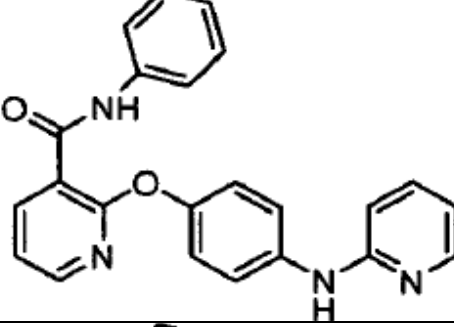
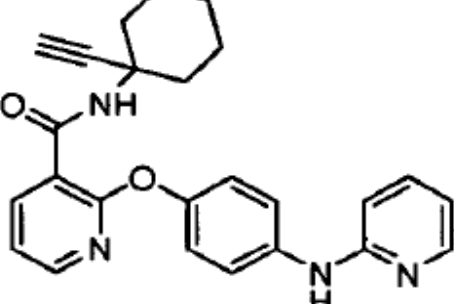
387		N-(4-fluorofenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	428,9	0,04987
388		N-(2-metoxifenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	441,0	0,038927
389		N-(4-clorofenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	444,9	0,05469
390		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)nicotinamida	411,9	0,08163
391		N-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	418,0	0,786565
392		N-(3-fluorofenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	428,9	0,05998

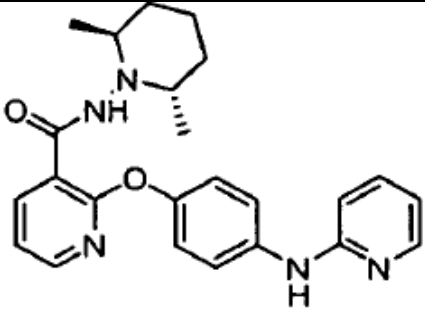
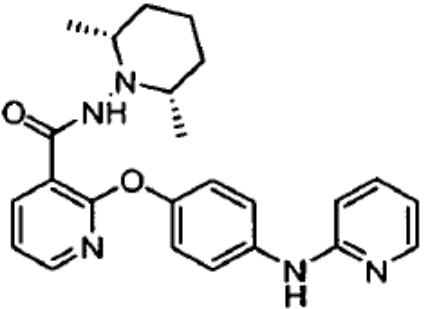
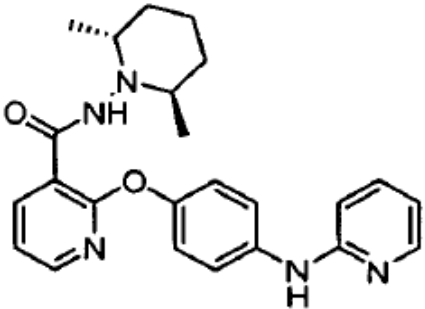
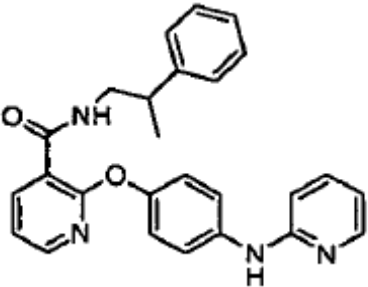
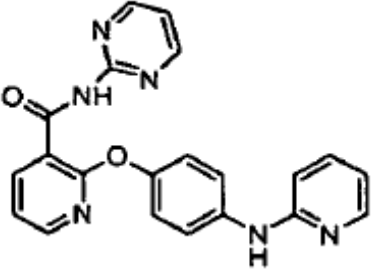
393		-4-(dimetilamino)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	406,0	6,2835
394		N-(2-fluorofenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	428,9	0,057277
395		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)nicotinamida	466,4	0,4001
396		N-ciclopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	375,0	0,07841
397		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida	404,0	2,6525
398		N-etil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	335,0	0,17265

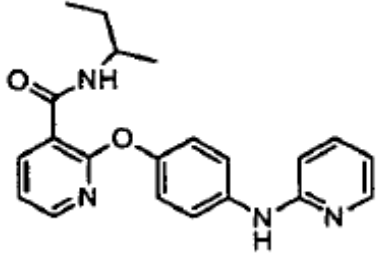
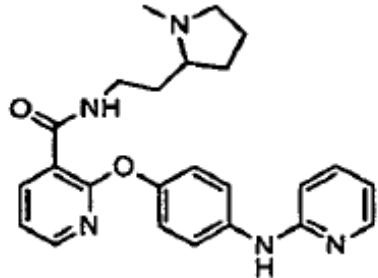
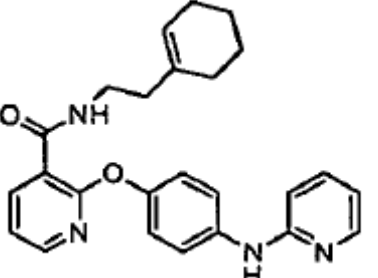
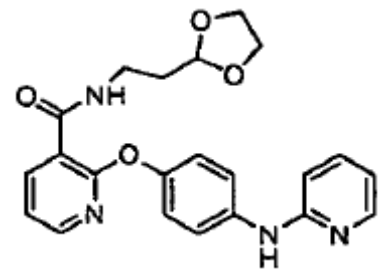
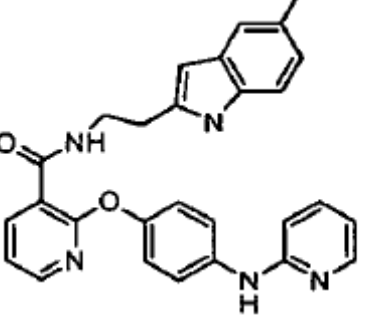
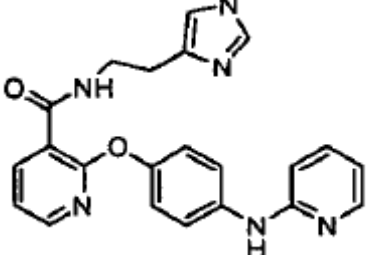
399		N-(2-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	444,9	0,0737
400		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida	416,9	0,036195
401		N-(3-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	441,0	0,03144
402		N-bencil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	397,2	0,7556
403		(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona	361,2	3,115

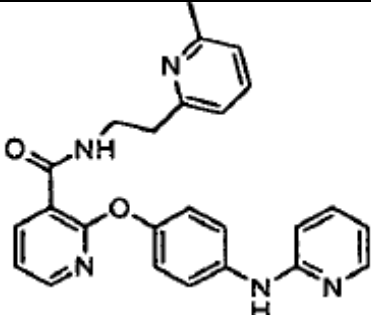
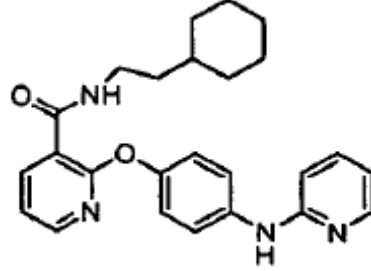
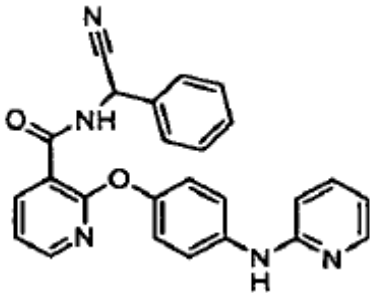
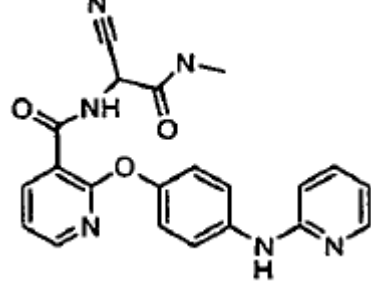
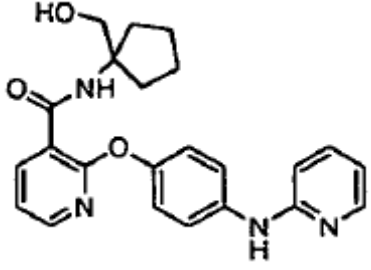
404		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	429,2	0,5669
405		N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	379,2	0,2565
406		N-neopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	377,2	0,2559
407		N-terc-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	363,2	0,09222
408		clorhidrato de N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	423,2	0,1878

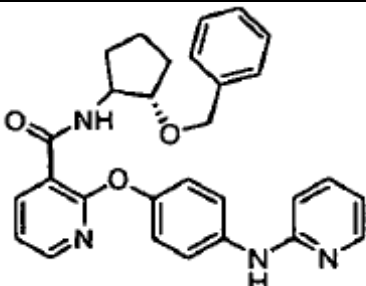
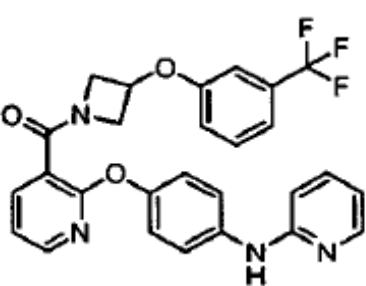
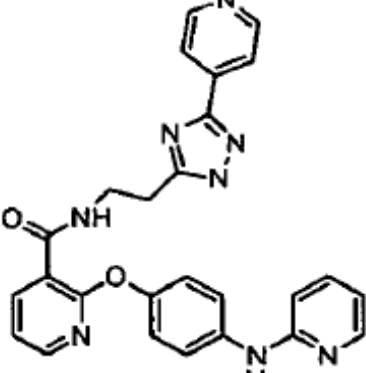
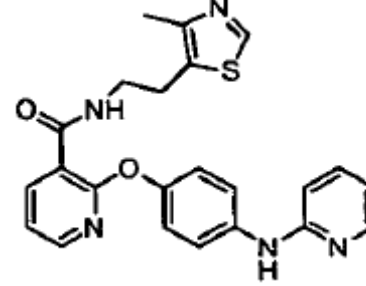
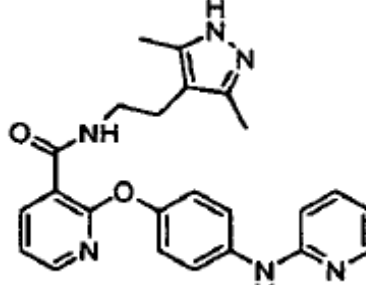
409		N-(1-(2-pyridin-2-yl)cyclopropyl)-2-(4-(2-pyridin-2-ylamino)phenoxy)nicotinamida	424,4	0,1832
410		N-metil-N-(2-(2-pyridin-2-yl)etil)-2-(4-(2-pyridin-2-ylamino)phenoxy)nicotinamida	428,8	2,292
411		N-(2-morfolinoetil)-2-(4-(2-pyridin-2-ylamino)phenoxy)nicotinamida	420,4	0,5682
412		N-(piperidin-1-yl)-2-(4-(2-pyridin-2-ylamino)phenoxy)nicotinamida	390,4	0,4969
413		(3-(4-clorofenoksi)azetidina-1-il)(2-(4-(2-pyridin-2-ylamino)phenoxy)piridin-3-il)metanona	473,2	0,6924

414		(R)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	420,4	0,1472
415		N',N'-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinohidrazida	350,4	1,833
416		N-fenil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	383,2	0,1971
417		N-(1-etinilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	413,2	0,0492

418	  	N-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	418,4	0,4114
419		(rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	425,0	0,0569
420		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(pirimidin-2-il)nicotinamida	335,0	0,265

421		(rac)-N-sec-butyl-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	363,0	0,02529
422		(rac)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	417,2	3,943
423		N-(2-ciclohexeniletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	414,2	0,08328
424		N-(2-(1,3-dioxolan-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	406,2	0,03568
425		N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	463,2	0,0747
426		N-(2-(1H-imidazol-4-ilamino)fenoksi)nicotinamida	400,2	0,35255

427		N-(2-(6-metilpiridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	425,2	0,02949
428		N-(2-ciclohexiletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	416,2	0,4554
429		(rac)-N-(1-ciano(fenil)metil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	421,1	0,01346
430		(rac)-N-(1-ciano-2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	402,1	0,04297
431		N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida	404,2	0,4423

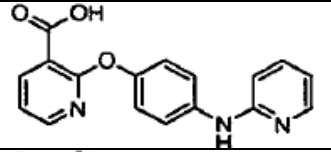
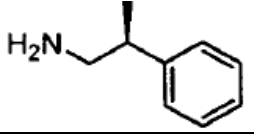
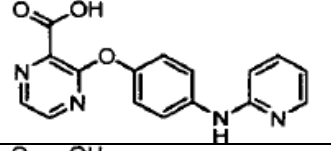
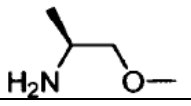
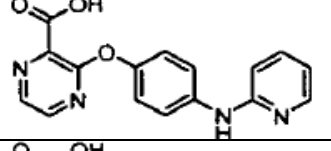
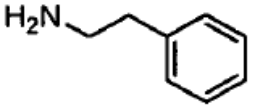
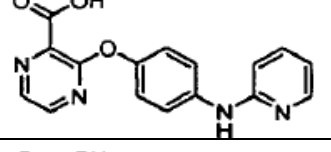
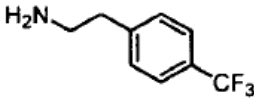
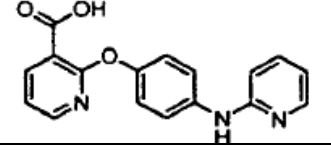
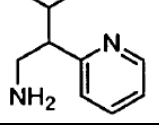
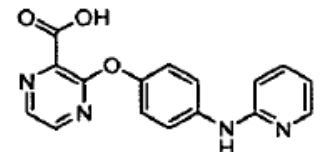
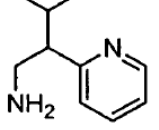
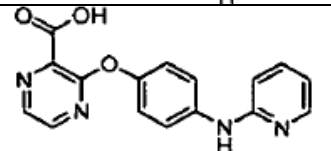
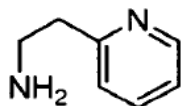
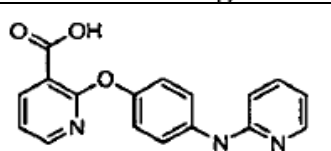
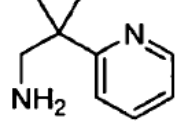
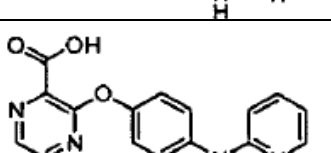
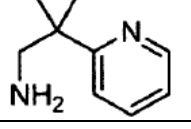
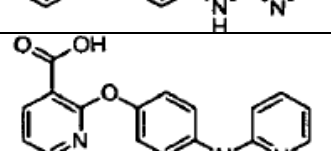
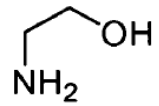
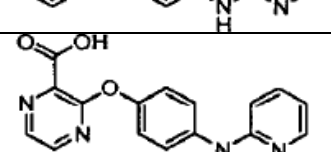
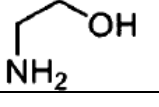
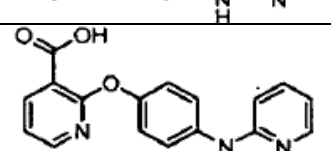
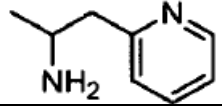
432		(rac)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	480,2	0,6822
433		(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(3-(3-trifluorometil)fenoxi) azetidin-1-il)metanona	506,2	0,291
434		2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)nicotinamida	478,2	1,923
435		N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	431,1	0,08018
436		N-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	428,2	0,1637

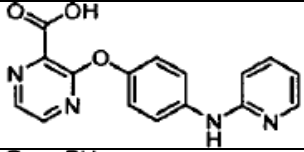
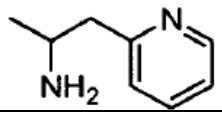
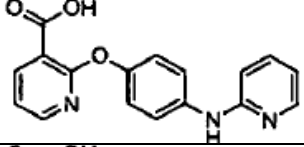
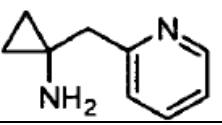
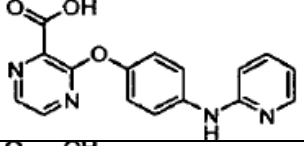
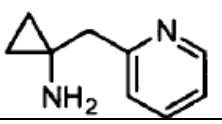
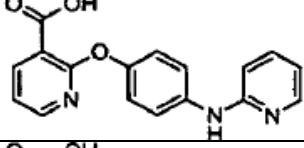
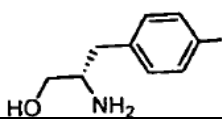
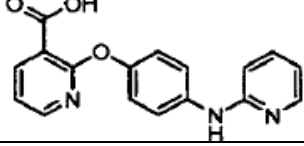
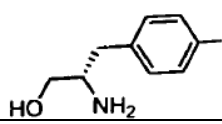
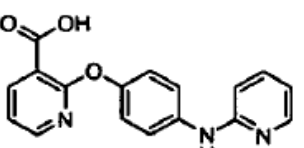
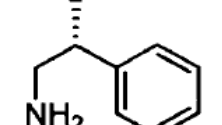
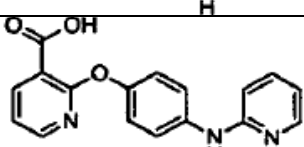
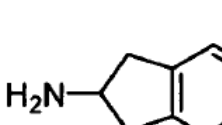
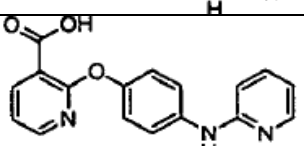
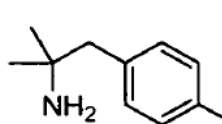
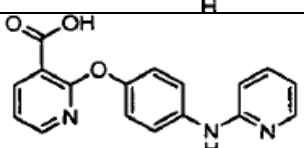
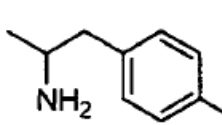
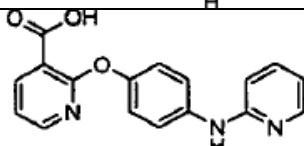
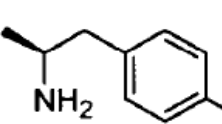
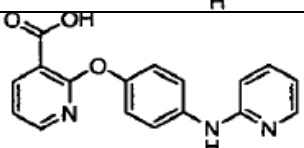
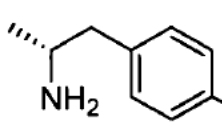
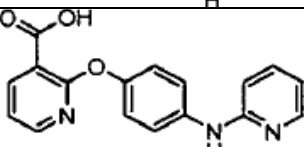
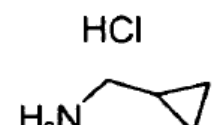
437		N-ciclohexil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	388,2	0,1435
438		(rac)-N-(3-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	402,2	0,3048
439		N-(4-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	402,2	0,2724
440		N-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	400,2	0,3019
441		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida	400,2	0,35255

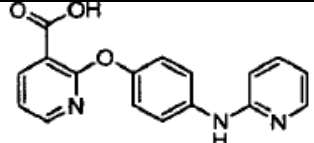
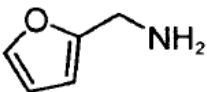
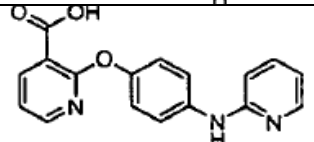
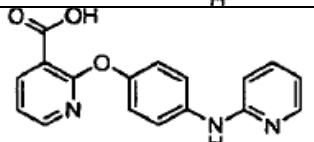
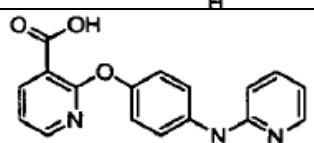
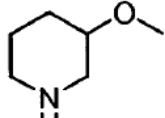
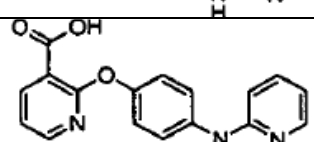
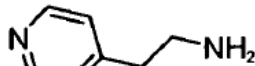
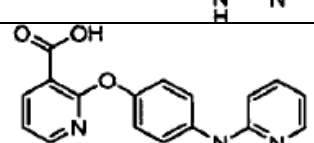
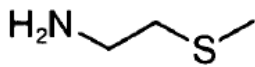
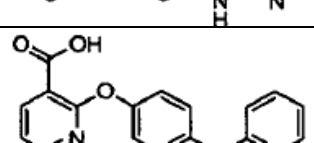
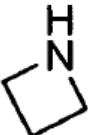
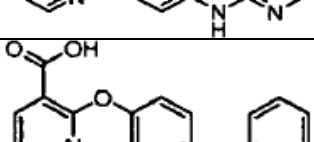
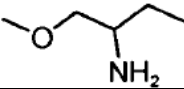
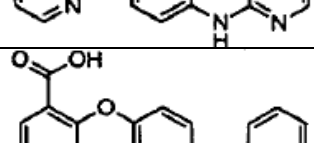
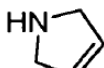
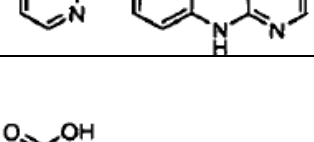
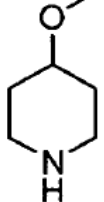
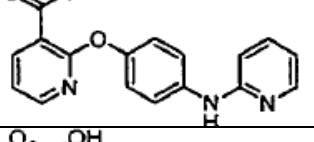
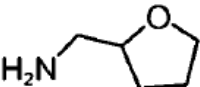
TABLA XVIIIB: A CONTINUACIÓN SE PRESENTA EN TABLA LA PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS 318 A 444:

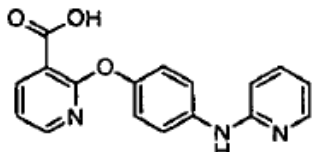
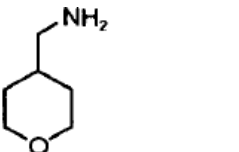
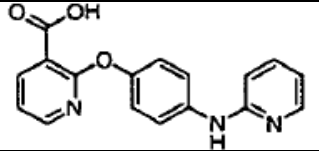
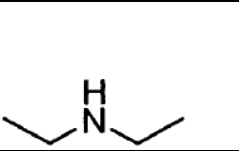
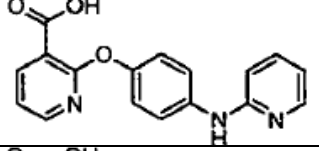
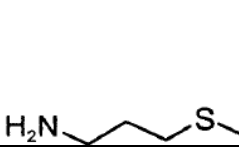
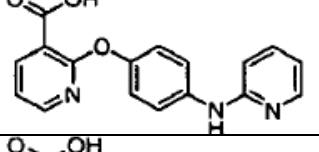
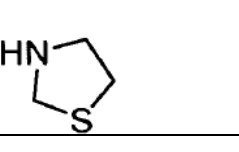
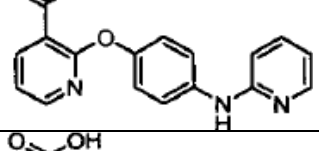
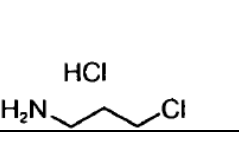
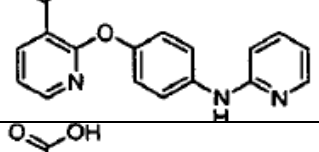
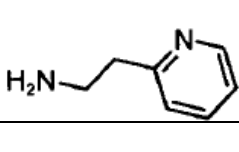
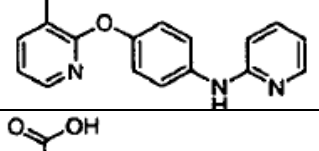
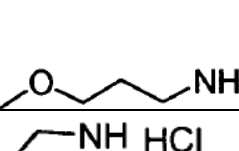
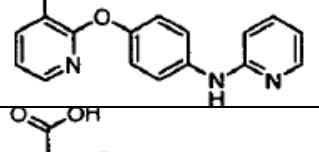
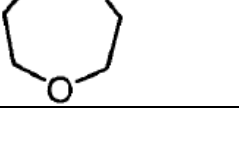
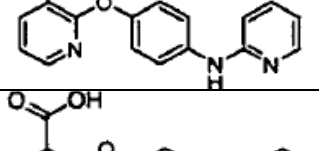
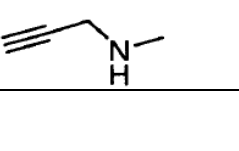
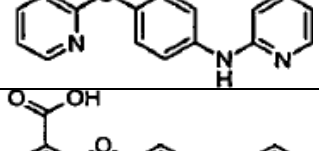
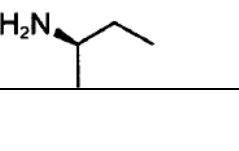
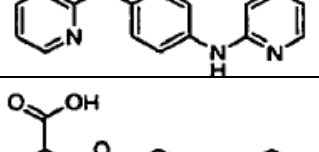
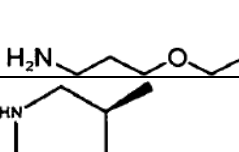
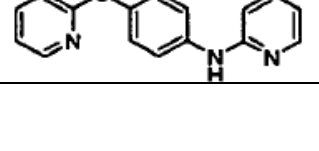
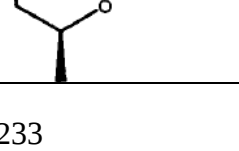
Ej. n.º	Esquema	Material de partida 1	Material de partida 2	Condiciones o reactivos que se diferencian del esquema
315	2		$\text{H}_2\text{N}-$	-

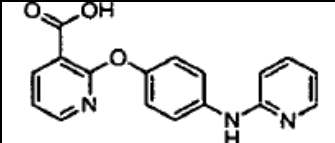
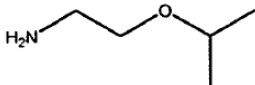
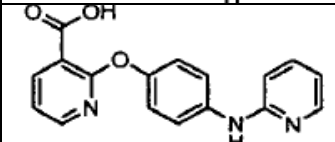
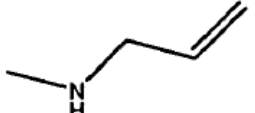
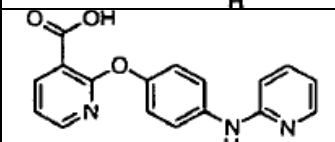
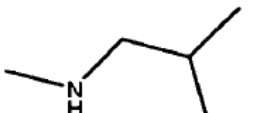
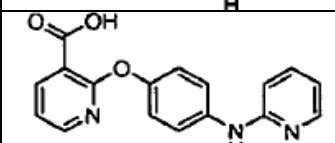
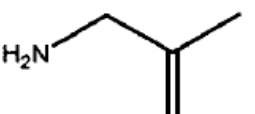
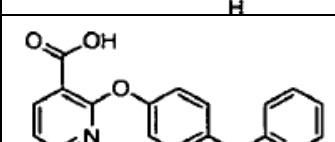
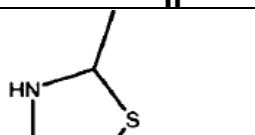
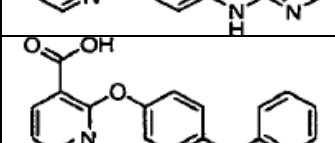
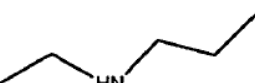
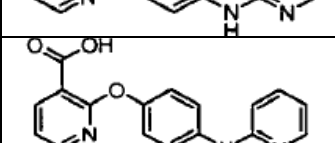
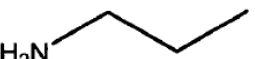
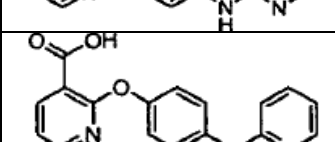
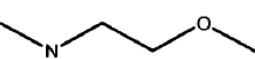
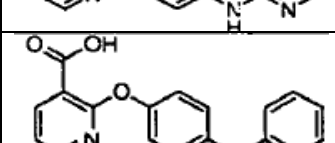
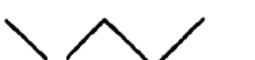
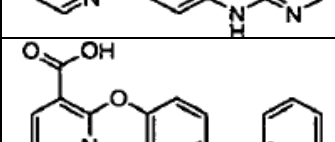
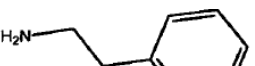
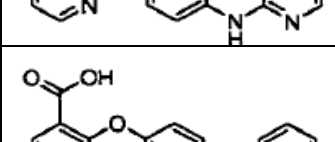
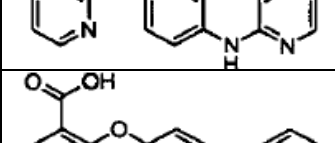
316	2			-
317	2			-
318	2			-
319	2			-
320	2			-
321	2			-
322	2			-
323	2			-
324	2			-
325	2			-
326	2			-
327	2			-

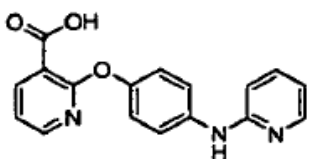
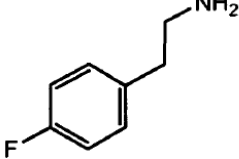
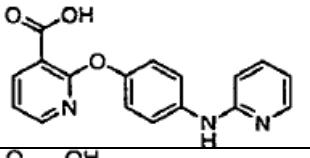
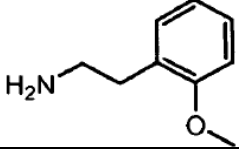
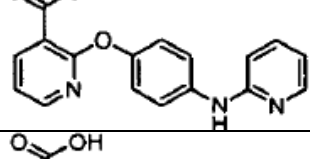
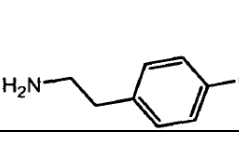
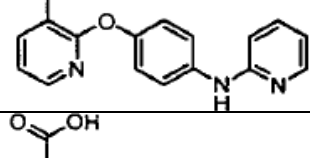
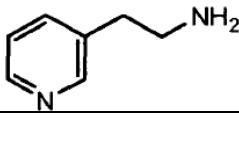
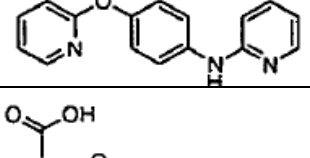
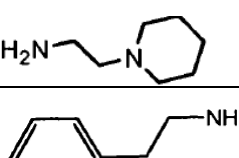
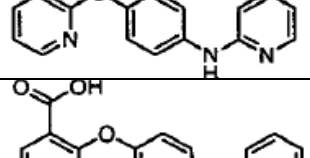
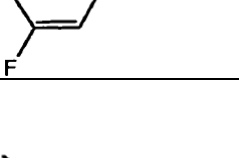
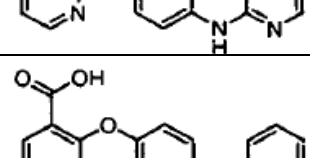
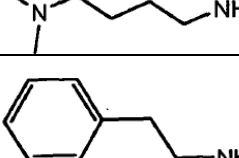
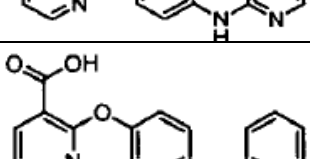
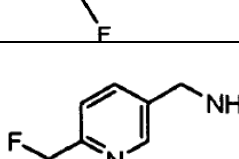
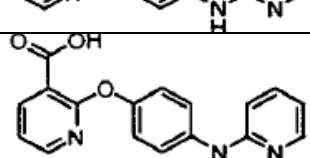
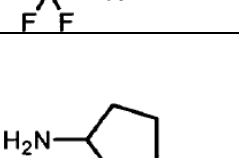
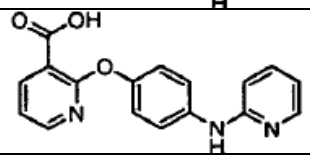
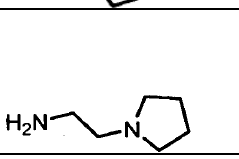
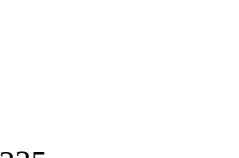
328	2			-
329	2			-
330	2			-
331	2			-
332	2			-
333	2			-
334	2			-
335	2			-
336	2			-
337	2			-
338	2			-
339	2			-

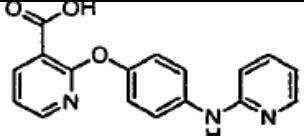
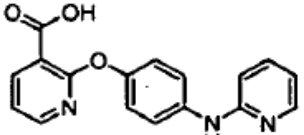
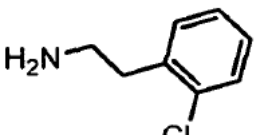
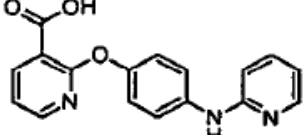
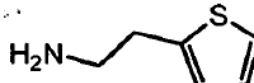
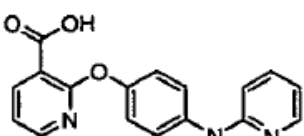
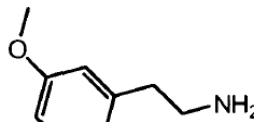
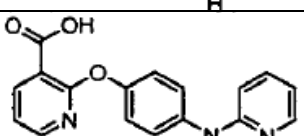
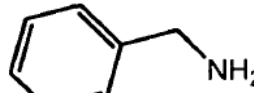
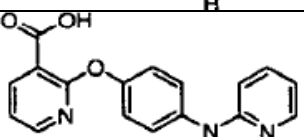
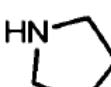
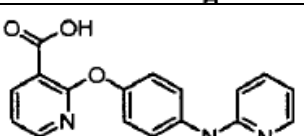
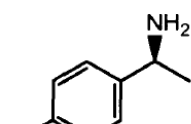
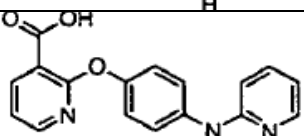
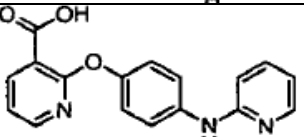
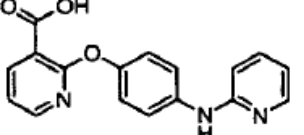
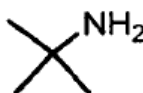
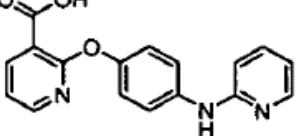
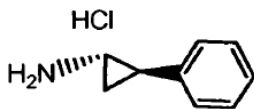
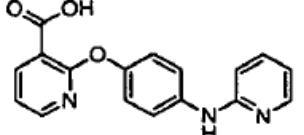
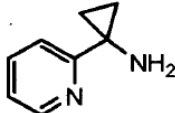
340	2			-
341	2			-
342	2			-
343	2			-
344	2			-
345	2			-
346	2			-
347	2			-
348	2			-
349	2			-
350	2			-
351	1			-

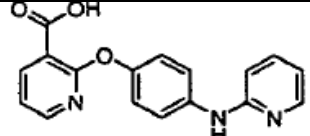
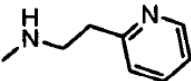
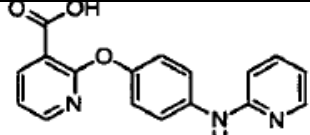
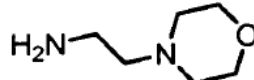
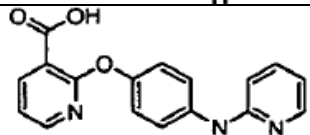
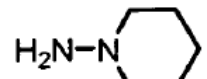
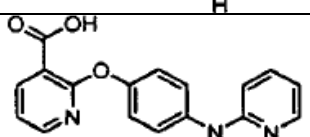
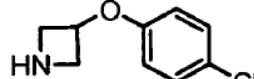
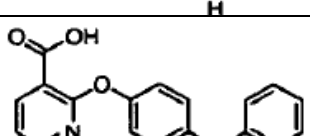
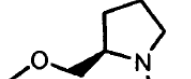
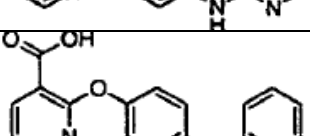
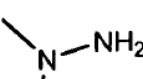
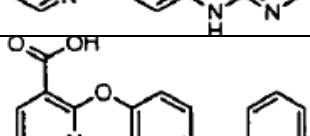
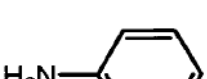
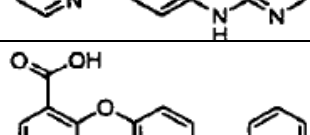
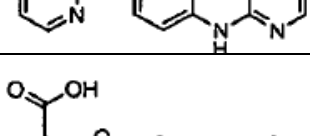
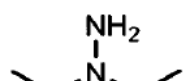
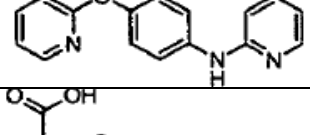
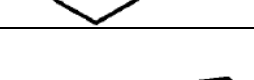
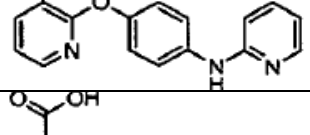
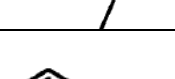
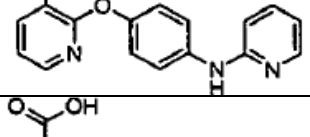
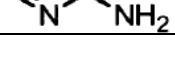
352	1			-
353	1			-
354	1			-
355	1			-
356	1			-
357	1			-
358	1			-
359	1			-
360	1			-
361	1			-
362	1			-

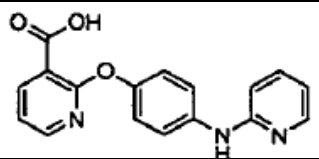
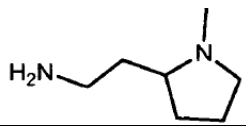
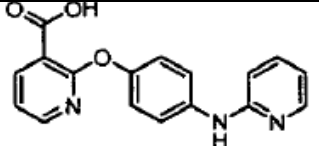
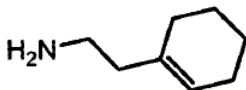
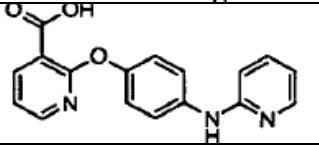
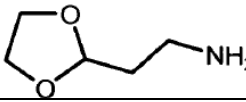
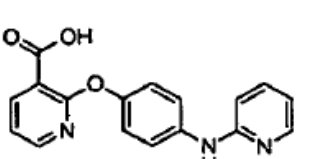
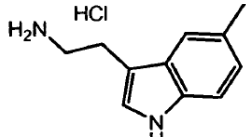
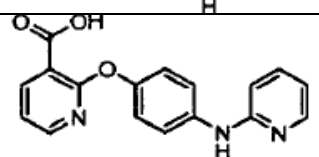
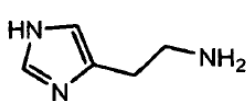
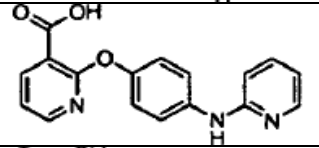
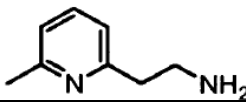
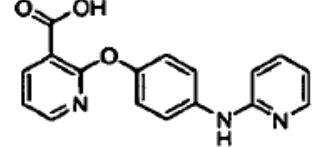
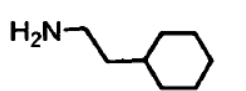
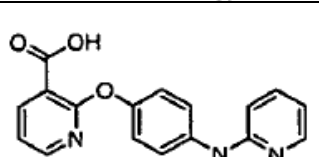
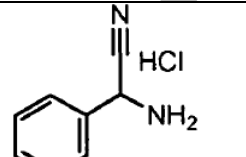
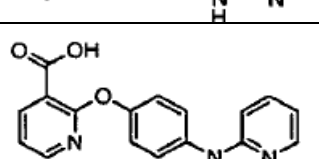
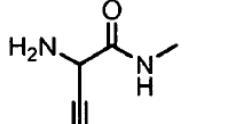
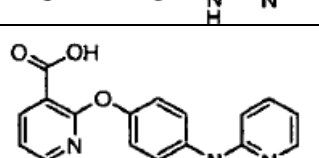
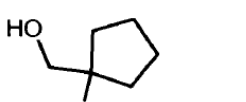
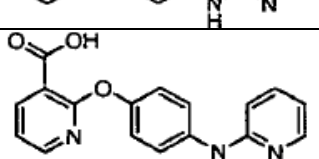
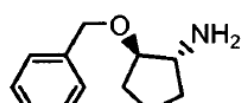
363	1			-
364	1			-
365	1			-
366	1			-
367	1			-
368	1			-
369	1			-
370	1			-
371	1			-
372	1			-
373	1			-
374	1			-

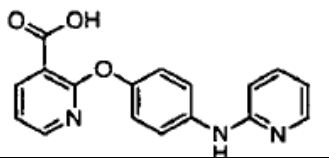
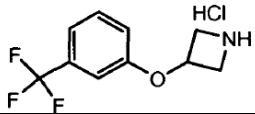
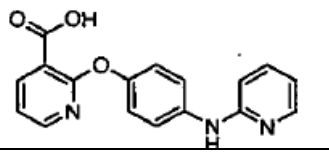
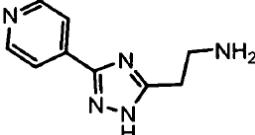
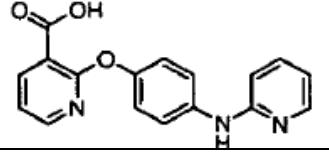
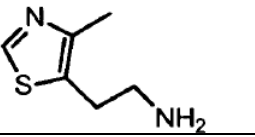
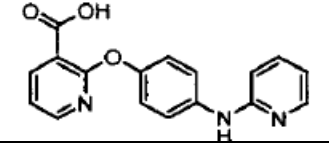
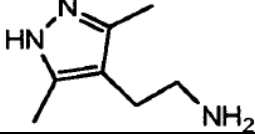
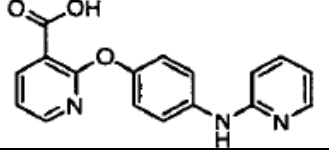
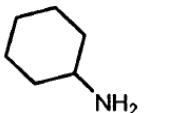
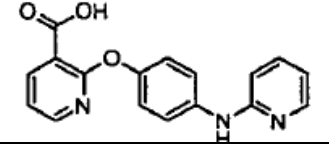
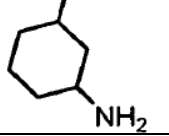
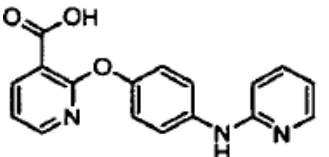
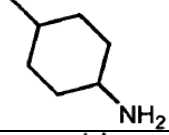
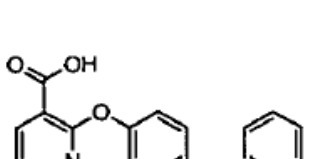
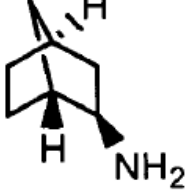
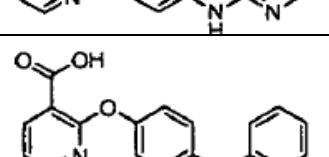
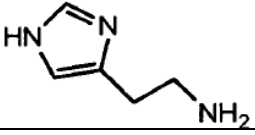
375	1			-
376	1			-
377	1			-
378	1			-
379	1			-
380	1			-
381	1			-
382	1			-
383	1			-
384	1			-
385	1			-
386	1			-

387	1			-
388	1			-
389	1			-
390	1			-
391	1			-
392	1			-
393	1			-
394	1			-
395	1			-
396	1			-
397	1			-

398	1			-
399	1			-
400	1			-
401	1			-
402	1			-
403	1			-
404	1			-
405	1			-
406	1			-
407	1			-
408	1			-
409	1			-

410	1			-
411	1			-
412	1			-
413	1			-
414	1			-
415	1			-
416	1			-
417	1			-
418	1			-
419	1			-
420	1			-
421	1			-

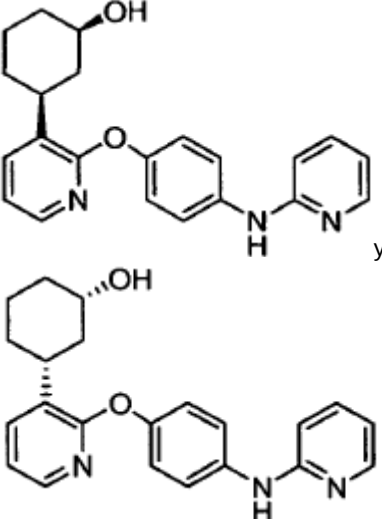
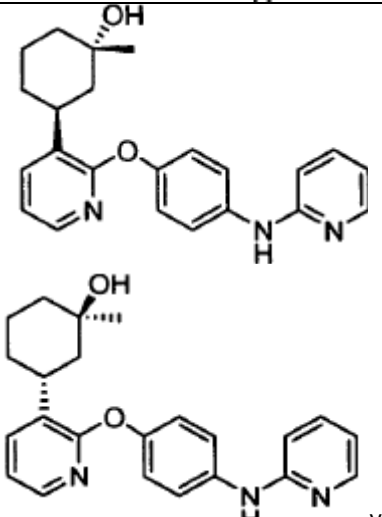
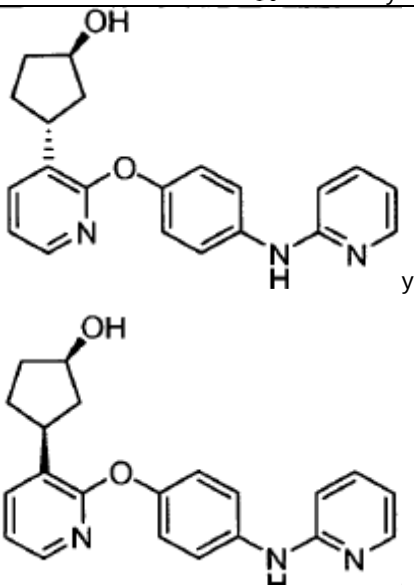
422	1			-
423	1			-
424	1			-
425	1			-
426	1			-
427	1			-
428	1			-
429	1			-
430	1			-
431	1			-
432	1			-

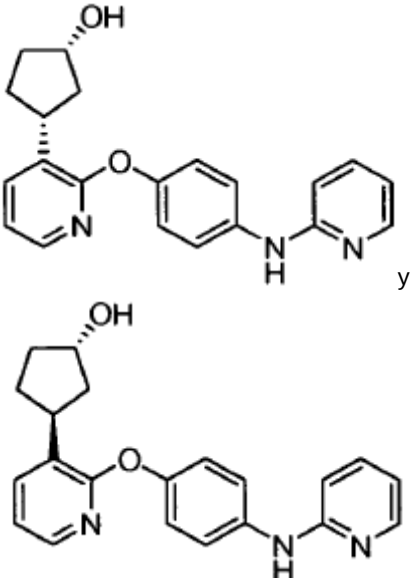
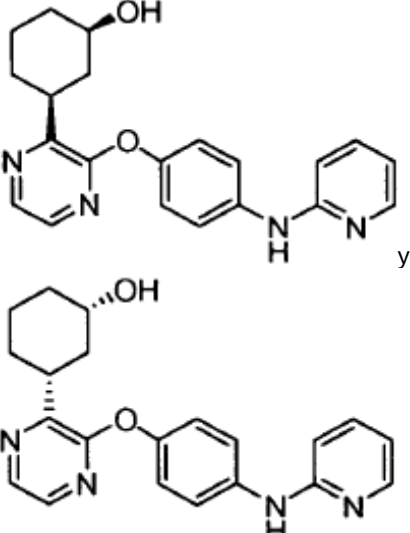
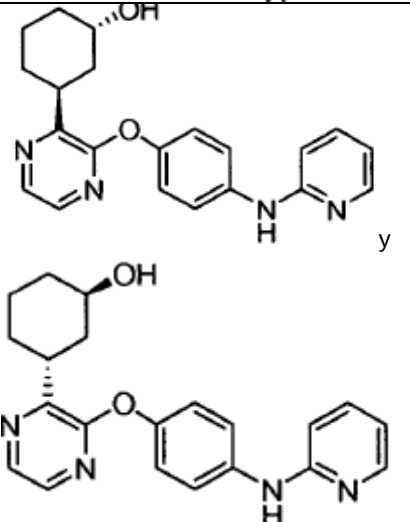
433	1			-
434	1			-
435	1			-
436	1			-
437	1			-
438	1			-
439	1			-
440	1			-
441	1			-

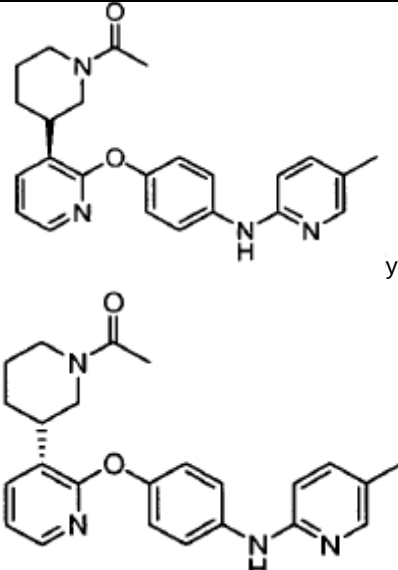
Se obtuvieron los siguientes compuestos mediante separación por HPLC quiral a partir del racemato mediante métodos conocidos, tales como, se purificaron las series de muestras mediante cromatografía de fluido supercrítico usando fases estacionarias quirales (CSP) a base de amilosa o celulosa. Se usaron alcoholes como aditivos para el dióxido de carbono de fluido supercrítico como fase móvil. La estereoquímica absoluta de cada compuesto quiral se asigna de manera arbitraria.

Tabla XVIII: a continuación se presentan en tabla los ejemplos 442 a 455:

Ej. n. ^{OS*}	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	EM	Cl ₅₀ de
-----------------------	--------------------------	----------------------	----	---------------------

				PDE10 (uM)
442 y 443/ separados de la mezcla racémica del ejemplo 236/ esquema 23		(1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol y (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol	362,0	0,03563 y 0,012225
444 y 445/ separados de la mezcla racémica del ejemplo 237/ esquemas 24a + 24b		(1S,3S)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol y (1R,3R)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol	376,1	0,02419 y 0,06359
446, 447, 448 y 449/ separados de la mezcla racémica del ejemplo 243/ esquema 28		(1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol y (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol y (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol y (1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol	347	0,040 y 0,094 y 0,032 y 0,027

				
450 y 451/255/ esquemas 35a + 36		(1R,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol y (1S,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	363,0	0, 01531 y 0,02225
452 y 453/ separados de la mezcla racémica del ejemplo 255/ esquemas 35a + 36		(1R,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol y (1S,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol	363,0	0,01337 y 0,02963

454 y 455/ separados de la mezcla racémica del ejemplo 300/ esquema 46		(S)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona y (R)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona	403	0,00004 y 0,003
---	---	---	-----	--------------------

* se refiere al n.º de ejemplo para los compuestos quirales separados/n.º de ejemplo para la mezcla racémica a partir de la cual se separó el compuesto quiral/preparado según los esquemas descritos anteriormente.

Las actividades inhibitoras de PDE10 y de los compuestos de la presente invención pueden someterse a prueba, por ejemplo, usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en los ejemplos biológicos a continuación.

5 Ejemplos biológicos

EJEMPLO 1

INHIBICIÓN Y ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE MPDE10A7

10 *Actividad enzimática.* Se usó un ensayo de IMAP TR-FRET para analizar la actividad enzimática (Molecular Devices Corp., Sunnyvale CA). Se incubaron 5 µl de PDE10A diluida en serie (BPS Bioscience, San Diego, CA) u homogeneizado de tejido con volúmenes iguales de GMPc o AMPc marcado con fluoresceína diluidos durante 60 min. en placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Corning, Corning, NY) a temperatura ambiente. Tras la incubación, se detuvo la reacción añadiendo 60 µl de reactivos de unión diluidos y se incubó durante de 3 horas durante la noche a temperatura ambiente. Se leyeron las placas en un instrumento Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts) para determinar la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo.

15 Los datos se analizaron con el programa GraphPad Prism (La Jolla, CA).

20 *Inhibición enzimática.* Para comprobar el perfil de inhibición, se incubaron 5 µl de compuestos diluidos en serie con 5 µl de enzima PDE10 diluida (BPS Bioscience, San Diego, CA) u homogeneizado de tejido en una placa de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Corning, Corning, NY) durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras la incubación, se añadieron 10 µl de sustrato de GMPc o AMPc marcado con fluoresceína diluido y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción añadiendo 60 µl de reactivos de unión diluidos y se leyeron las placas en un instrumento Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts) para determinar la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Los datos se analizaron con el programa GraphPad Prism (La Jolla, CA).

EJEMPLO 2

25 DÉFICITS INDUCIDOS POR APOMORFINA EN LA INHIBICIÓN PREPULSO DE LA RESPUESTA DE SOBRESALTO EN RATAS, UNA PRUEBA *IN VIVO* PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ANTIPSICÓTICA

30 Los trastornos del pensamiento que son característicos de la esquizofrenia pueden resultar de una incapacidad para filtrar, o regular, información sensoriomotriz. La capacidad para regular la información sensoriomotriz puede someterse a prueba en muchos animales así como en seres humanos. Una prueba que se usa comúnmente es la inversión de déficits inducidos por apomorfina en la inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto. La respuesta de sobresalto es un reflejo a un estímulo intenso repentino tal como una ráfaga de ruido. En este ejemplo, se exponen ratas a una ráfaga repentina de ruido, a un nivel de 120 db durante 40 mseg., por ejemplo, se mide la actividad de reflejo de las ratas. El reflejo de las ratas a la ráfaga de ruido puede atenuarse si el estímulo de sobresalto va precedido por un estímulo de intensidad inferior, a de 3 db a 12 db por encima del fondo (65 db), lo que atenúa el reflejo de sobresalto en del 20% al 80%.

La inhibición prepulso del reflejo de sobresalto, descrita anteriormente, puede atenuarse mediante fármacos que

afectan a las rutas de señalización del receptor en el SNC. Un fármaco usado comúnmente es el agonista del receptor de dopamina, apomorfina. La administración de apomorfina reduce la inhibición del reflejo de sobresalto producido por el prepulso. Fármacos antipsicóticos tales como haloperidol evitan que la apomorfina reduzca la inhibición prepulso del reflejo de sobresalto. Este ensayo puede usarse para someter a prueba la eficacia antipsicótica de inhibidores de PDE10, ya que reducen el déficit inducido por apomorfina en la inhibición prepulso del sobresalto.

EJEMPLO 3

RESPUESTA DE EVITACIÓN CONDICIONADA (CAR) EN RATAS, UNA PRUEBA *IN VIVO* PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ANTIPSICÓTICA

La respuesta de evitación condicionada (CAR) se produce, por ejemplo, cuando un animal aprende que un tono y una luz predicen el inicio de una leve descarga eléctrica en la pazuña. El sujeto aprende que cuando se activan el tono y la luz, debe abandonar la cámara y entrar en una zona segura. Todos los fármacos antipsicóticos conocidos reducen esta respuesta de evitación a dosis que no provocan sedación. El examen de la capacidad de compuestos de prueba para suprimir la evitación condicionada se ha usado ampliamente durante casi cincuenta años para seleccionar fármacos con propiedades antipsicóticas útiles.

En este ejemplo, se coloca un animal en una caja de vaivén de dos cámaras y se le presentó un estímulo condicionado (CS) neutro que consistía en una luz y un tono, seguido por un estímulo no condicionado (US) aversivo que consistía en una leve descarga eléctrica en la pazuña a través de una rejilla del suelo en la cámara de la caja de vaivén. El animal tiene libertad para escapar del US corriendo de una cámara a otra, en la que la rejilla no está electrificada. Tras varias presentaciones del par CS-US, el animal normalmente aprende a abandonar la cámara durante la presentación del CS y evitar completamente el US. Los animales tratados con dosis clínicamente relevantes de fármacos antipsicóticos tienen una supresión de su tasa de evitaciones en presencia del CS aunque su respuesta de escape a la propia descarga eléctrica no se vea afectada.

Específicamente, se realiza el entrenamiento de evitación condicionada usando una caja de vaivén (Med Associates, St. Albans, VT). La caja de vaivén está dividida en 2 compartimentos iguales que contienen cada uno una fuente de luz, un altavoz que emite un tono de 85 dB cuando se activa y una rejilla electrificada que puede suministrar una descarga eléctrica a la pazuña aleatorizada. Las sesiones consisten en 20 ensayos al día (intervalo entre ensayos de 25-40 seg.) durante los cuales una iluminación de 10 seg. y un tono concurrente de 10 seg. indican el posterior suministro de una descarga eléctrica de 0,5 mA aplicada durante un máximo de 10 seg. La evitación activa, definida como el cruce al compartimento opuesto durante los estímulos de condicionamiento de 10 seg. (luz y tono), evita el suministro de la descarga eléctrica. El cruce al otro compartimento tras el suministro de la descarga eléctrica termina el suministro de la descarga eléctrica y se registra como una respuesta de escape. Si un animal no abandona la cámara de condicionamiento durante el suministro de la descarga eléctrica, se registra como un escape fallido. Se continúa el entrenamiento diariamente hasta que se logra la evitación de 16 o más descargas eléctricas de los 20 ensayos (evitación del 80%) en 2 días consecutivos. Tras alcanzarse este criterio, se proporciona a las ratas un día de pruebas farmacológicas. En el día de prueba, se asignan las ratas aleatoriamente a grupos experimentales, se pesan y se les inyecta por vía intraperitoneal (i.p.) (jeringuilla de tuberculina de 1 cc, aguja de calibre 26 3/8) o por vía oral (v.o.) (agua de alimentación de calibre 18) disoluciones o bien de control o bien de compuesto. Se inyectan compuestos a 1,0 ml/kg para la administración i.p. y a 10 ml/kg para la administración v.o. Los compuestos pueden administrarse o bien en una única dosis o bien de manera crónica. Para las pruebas, se coloca cada rata en la caja de vaivén, y se realizan 20 ensayos con los mismos parámetros que los descritos anteriormente para los ensayos de entrenamiento. Se registra el número de evitaciones, escapes y escapes fallidos.

EJEMPLO 4

HIPERACTIVIDAD INDUCIDA POR PCP (PCP-LMA)

Equipo usado: marco de sistema de actividad de haz luminoso (PAS) de jaula doméstica de 4 X 8 de San Diego Instruments. Se abre el programa PAS y se prepara una sesión experimental usando las siguientes variables:

Experimento de múltiples fases

300 seg./intervalo (5 min.)

12 intervalos (1 h)

Conmutadores individuales en pantalla.

Se inicia el registro tras la primera interrupción del haz.

Se termina la sesión tras el final del intervalo.

PREPARACIÓN DE LA JAULA:

Jaula para ratas Techniplast™ con filtro superior, pero sin tapa de alambre. Se colocan ~400 ml de lecho y gránulos alimenticios en la jaula y se coloca una botella de agua Techniplast de 250 ml en el soporte en el filtro superior. Se coloca la jaula preparada en el marco de PAS. Asegurarse de que el lecho o los gránulos no bloquean los haces luminosos.

5 PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES:

Se marcan las ratas y se registran sus pesos. Se llevan las ratas a la sala de pruebas.

FASE I: HABITUACIÓN

10 Se inicia la sesión de experimento. Se coloca la rata en el recinto. El ordenador debe comenzar a registrar cuando detecta que la rata interrumpe el haz. El ordenador registrará durante 1 h. Durante la fase de habituación, se prepara risperidona (control positivo): se mide la risperidona, se calcula el volumen final a una concentración de 1 mg/ml y se añade ácido acético glacial al 1% del volumen final para disolver la risperidona. Cuando se disuelve la risperidona, se añade solución salina hasta el volumen final para preparar una concentración de 1 mg/ml. Se llenan jeringuillas (jeringuillas de 3 ml con agujas de 23g1/2 o aguja de sonda oral) con disolución de compuesto de Amgen (5 ml/kg) o control de risperidona (jeringuilla de 1 ml con aguja de 23g1/2) (1 ml/kg) s.c.

15 FASE II: TRATAMIENTO PREVIO CON COMPUESTO

Asegurarse de que la fase I ha terminado. Se retira la rata del recinto, se inicia la siguiente fase usando un conmutador individual en pantalla, se administra compuesto v.o o i.p. y control s.c. y se coloca la rata de nuevo en el recinto. El ordenador debe comenzar a registrar cuando detecta que la rata interrumpe el haz. El ordenador registrará durante 1 h.

20 Durante la fase II, se prepara PCP: se disuelve PCP en solución salina hasta una concentración de 5 mg/ml.

Se llenan jeringuillas (jeringuillas de 1 ml con aguja de 26g3/8) con disolución de PCP (1 ml/kg).

FASE III: ADMINISTRACIÓN DE PCP

25 Asegurarse de que la fase II ha terminado. Se retira la rata del recinto, se inicia la siguiente fase usando un conmutador individual en pantalla, se administra PCP s.c. y se coloca la rata de nuevo en el recinto. El ordenador registrará durante 1 h.

LIMPIEZA:

Se termina la sesión para terminar el experimento y para que el ordenador compile los datos. Se exportan datos sin procesar a un archivo de Excel para el análisis de datos. Se sacrifican las ratas y se toman muestras/tejido necesarios para la determinación de PK.

30 GENERACIÓN DE DATOS:

Se exportan datos sin procesar a un archivo de Excel para el análisis de datos. Se registra el tiempo total de movimiento como el número de interrupciones del haz luminoso por el ordenador. Se combina el tiempo total de movimiento (segundos) en grupos de 5 minutos y se calcula el promedio para cada grupo de tratamiento para una N de 7-10 animales. Se analizan datos para determinar la significación estadística usando ANOVA bilateral seguido por una prueba a posteriori de Bonferroni para comparaciones múltiples.

40 La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para fines de claridad y comprensión. Resultará obvio para un experto en la técnica que pueden ponerse en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Por tanto, el alcance de la invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que en vez de eso debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que se refieren tales reivindicaciones.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan por el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente o publicación individual se indicara individualmente de ese modo.

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PDE10, tales como dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea en brotes, síndromes vasculares y no vasculares mixtos, cefalea de tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, psoriasis, trastornos cutáneos con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor

- neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático diabético, causalgia, dolor mantenido de manera simpática, síndromes de desaferentización, asma, disfunción o daño de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la movilidad visceral en las regiones respiratoria, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, quemaduras, reacciones cutáneas alérgicas, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, trastornos de crecimiento del cabello, rinitis vasomotriz o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales, de infusión o por vía intraperitoneal.
- Se pretende que el tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también incluya la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los mismos a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, dolor, inflamación y similares.
- El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por receptor de PDE10, cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos de esta invención y/o las composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, peso, sexo, estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar muy ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.
- Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.
- Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.
- El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.
- Pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según lo conocido usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.
- Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.
- Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y colirios adecuados para su administración al ojo, el oído o la nariz.
- Para su administración, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de

- 5 magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o poli(alcohol vinílico) y se forman comprimidos o se encapsulan para su administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.
- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencional tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.
- 15 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.
- 20 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.
- 25 Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con una base o un ácido ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas a partir de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.
- 30
- 35
- 40 Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir compuestos de la misma fórmula molecular pero en los que los átomos, unos con respecto a otros, están dispuestos de diferente manera. En particular, los sustituyentes de alqueno de los compuestos de esta invención están dispuestos e insertados normal y preferiblemente en las moléculas tal como se indica en las definiciones para cada uno de esos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en determinados casos, un experto en la técnica apreciará que es posible preparar compuestos de esta invención en los que estos sustituyentes están invertidos en cuanto a su orientación con respecto a los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo que el indicado anteriormente excepto porque se inserta en la molécula en la orientación inversa. Un experto en la técnica apreciará que debe interpretarse que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención quedan abarcadas dentro del alcance de la presente invención.
- 45
- 50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De ese modo se obtienen productos dispersables o solubles en
- 55
- 60 agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

5 También quedan abarcados en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento de los niveles en sangre y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula tal como se administra pero que se vuelve terapéuticamente activa tras cierta biotransformación o actividad *in vivo*, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una evaluación general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985).
 10 Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y su uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención pueden incluir, por ejemplo, los ésteres metílico, etílico, propílico y butílico, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los éteres metabólicamente lábiles pueden incluir, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, α -metoxietilo, grupos tales como α -(alquiloxi (C₁-C₄))etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiometilo C₁-C₃, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, α -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo α -sustituidos con α -aciloxilo, por ejemplo α -acetoxietilo.

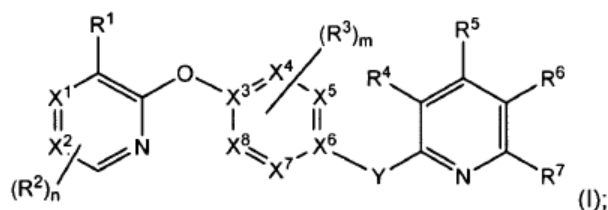
Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua o similares. Por tanto, pueden existir formas cristalinas de los compuestos de la invención como polimorfos, solvatos y/o hidratos de los compuestos originales o sus sales farmacéuticamente aceptables. Todas de tales formas también se interpreta que se encuentran dentro del alcance de la invención.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran en el mismo momento o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

Lo anterior simplemente es ilustrativo de la invención y no se pretende que limite la invención a los compuestos dados a conocer. Se pretende que variaciones y cambios que sean obvios para un experto en la técnica queden dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención también da a conocer las siguientes 41 realizaciones:

1. Compuesto que tiene una estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 X^1 es N o C;

X^2 es N o C; en el que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;

cada uno de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 es independientemente N o C; cada uno de X^3 y X^6 es C; en el que no más de tres de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 son N;

m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;

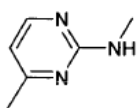
Y es NR^8 o $C(=O)$; o

alternativamente cuando Y es NR^8 , Y y R^3 pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R^3 ;

R^1 es:

15 (a) H, F, Cl, Br, I, alk C_{1-8} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^c$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^c$, $-C(=O)NR^aR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)-O-R^a$, $-C(=O)-O-R^c$, $-C(=O)-O-R^d$, $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ o $-C(=O)NR^aR^c$; o

20 (b) anillo A, seleccionándose dicho anillo A del grupo que consiste en R^b , R^c y R^d ; con la condición de que cuando el anillo A es R^c , dicho R^c no es ciclopentadienilo; o anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado unido mediante alk C_{0-4} ; o bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S;



y cuando Y es $-NR^8$, el anillo A no es

R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

25 R^3 es, independientemente en cada caso, F, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;

R^4 se selecciona de H, F, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^6 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

R^7 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;

30 R^8 se selecciona de H, alk C_{1-8} o haloalk C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ;

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo y alk C_{1-6} están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , O-alk C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alk C_{1-4} , $-N$ (alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} - NH_2 , COOH, CN, $-C(=O)$ -O-alk C_{1-6} , $-C(=O)$ -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y $-S$ -alk C_{1-4} ;

35 R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado,

parcialmente saturado o insaturado, unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo;

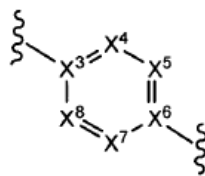
R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a; y

R^e es:

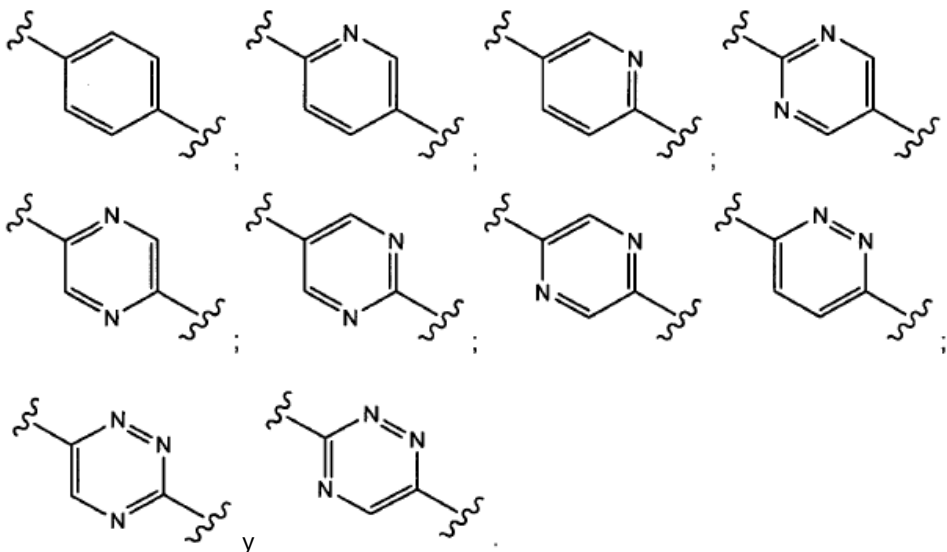
(a) anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄; o

(b) heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄;

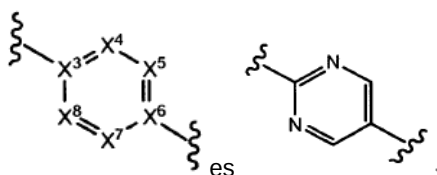
2. Compuesto según la realización 1, en el que Y es NH.
3. Compuesto según la realización 1, en el que Y es -C(=O).
4. Compuesto según la realización 1, en el que el grupo



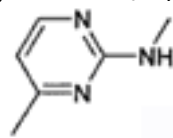
se selecciona del grupo que consiste en



5. Compuesto según la realización 1, en el que el grupo



6. Compuesto según la realización 1, en el que Y es NH; y dichos Y y R³ forman un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R³.
7. Compuesto según la realización 1, en el que cada uno de X¹ y X² es C y cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C.
8. Compuesto según la realización 1, en el que X¹ es C y X² es N, cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C.
9. Compuesto según la realización 1, en el que X¹ es N y X² es C y cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C.
10. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^c, -N(R^a)C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^c, -C(=O)NR^aR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)R^c, -C(=O)R^d, -C(=O)-O-R^a, -C(=O)-O-R^c, -C(=O)-O-R^d, -OR^c, -NR^aR^c, -SR^c, -S(=O)R^c, -S(=O)₂R^c, -N(R^c)S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^c, -N(R^c)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)R^c y -C(=O)NR^aR^c.
11. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ se selecciona de -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^c, -C(=O)NR^aR^d, -C(=O)R^c, -C(=O)R^d, -NR^aR^a y -NR^aR^c.
12. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^b seleccionado del grupo que consiste en fenilo, bencilo y alk C₁₋₆, en el que dicho fenilo, bencilo o alk C₁₋₆ está independientemente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.
13. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c que es anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo.
14. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c que es anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros parcialmente saturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo; con la condición de

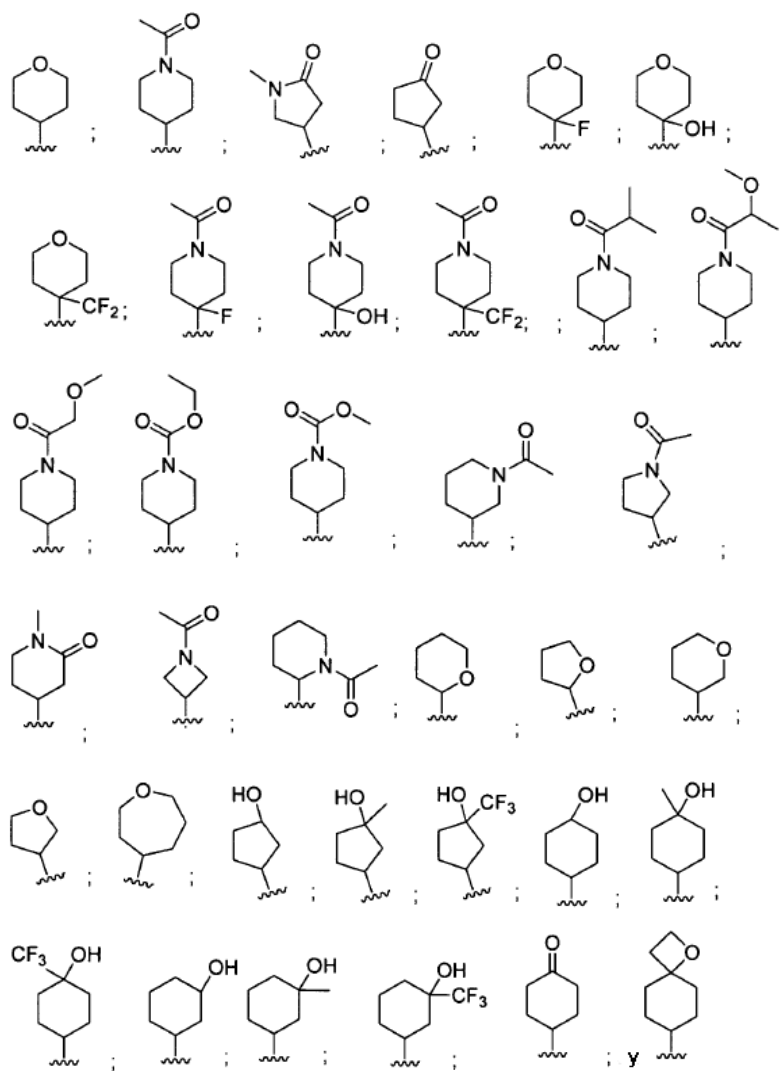


que cuando Y es -NR⁸, R¹ no es

15. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c que es anillo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros insaturado unido mediante C₁₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo.
16. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^d que es heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante

nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a.

- 5 17. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A seleccionado del grupo que consiste en:



- 10 18. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^c seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dihidropirano, 3-piridilo, 2-piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, fenilo, bencilo, 5-quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, pirrolidinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, azetidinilo, oxepanilo, oxazepanilo, naftilo, benzotiofenilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano, oxaespiro[3.5]nonilo y azepanilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, -CH₃, haloalk C₁₋₄, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, CN, -C(=O)-CH₃, -C(=O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^eR^d, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ y oxo.
- 15 19. Compuesto según la realización 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es R^d seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y diazepanilo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, -CH₃, haloalk C₁₋₄, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, CN, -C(=O)-CH₃, -C(=O)OR^a, -SR^a, NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ y oxo.
- 20 20. Compuesto según la realización 1, en el que R⁴ es H, F, Br, metilo, o etilo.
21. Compuesto según la realización 1, en el que R⁵ es H.
22. Compuesto según la realización 1, en el que R⁶ es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, haloalk C₁₋₂, CN o -O-haloalk C₁₋₄.

23. Compuesto según la realización 1, en el que R⁷ es H o -O-haloalk C₁₋₄.
24. Compuesto según la realización 1, en el que R⁸ es H.
- 5 25. Compuesto según la realización 1, en el que R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo o alk C₁₋₆, en el que dicho fenilo, bencilo y alk C₁₋₆ están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.
- 10 26. Compuesto según la realización 1, en el que R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ y oxo.
- 15 27. Compuesto según la realización 1, en el que R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o parcialmente saturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a.
- 20 28. Compuesto según la realización 1, en el que R^e se selecciona del grupo que consiste en oxadiazolilo unido mediante alk C₀₋₄, piridilo unido mediante alk C₀₋₄, fenilo unido mediante alk C₀₋₄, piperidinilo unido mediante alk C₀₋₄, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.
29. Compuesto según la realización 1, en el que m es 0 y n es 0.
30. Compuesto según la realización 1, en el que m es 0 y n es 1.
31. Compuesto según la realización 1, en el que R² es O-alk C₁₋₄.
- 25 32. Compuesto según la realización 1, en el que R⁴ se selecciona de H, F, Br, O-alk C₁₋₄, metilo, etilo y CF₃.
33. Compuesto según la realización 1, en el que R⁵ se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo y CF₃.
34. Compuesto según la realización 1, en el que R⁶ se selecciona de H, F, Cl, Br, metilo, etilo y CF₃.
35. Compuesto según la realización 1, en el que R⁷ se selecciona de H, F, metilo, etilo y CF₃.
- 30 36. Método de tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10 que comprende la etapa de administrar un compuesto según la realización 1.
37. Método según la realización 36, en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, trastorno obsesivo-compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, toxicomanía, trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad del núcleo caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades del núcleo caudado y palidal, y compulsiones con enfermedad del núcleo palidal.
- 35 38. Método según la realización 37, en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.
- 40 39. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la realización 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
40. Compuesto según la realización 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
4-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
45 5-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
5-fluoro-3-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
3-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- 6-terc-butoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 6-metoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 6-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 4-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 5 6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 5-(morfolinometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)pirimidin-2-amina;
- N-(4-(3-(ciclopropilpiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;
- 10 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-cloropiridin-2-amina;
- 2-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
- 2-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
- 3-fluoro-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 15 4-metil-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 4-fluoro-N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 20 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 2-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
- N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
- N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
- 25 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 30 (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
- (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carbonitrilo;
- (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
- 35 (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
- (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;

- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;
 N-(4-(3-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 5 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-ol;
 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de metilo;
 2-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
- 10 N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ona;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanol;
- 15 (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)metanol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;
 N-metil-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida;
- 20 N-(4-(3-(piridin-4-ilamino)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilamino)benzoato de metilo;
 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)propan-2-ol;
- 25 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol;
 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 30 (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 ácido 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico;
 (R)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 35 (R)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-il)metanol;

- N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
 N-ciclopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 5 N-(ciclopropilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-etil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-isopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-bencil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina;
 10 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-4-ilmetil)pirazin-2-amina;
 N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)pirazin-2-amina;
 15 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-amina;
 N-isobutil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-amina;
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 20 4-((3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(2-metoxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(piperidin-4-ilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)etanol;
 25 N-(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 (S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 (R)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 N-(4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)etanona;
 35 (rac)-N-(4-(3-(3-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 1-(4-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;

- (S)-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 (4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 1-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 (4-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 5 N-(4-(3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 10 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 (3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenil)metanol;
 ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzoico;
 N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;
 15 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 2'-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo;
 N-(4-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-m-tolilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(3-fluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,5-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclohexenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(3-ciclohexilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclopentenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclopentilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 5-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-cloro-3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;
 N-(4-(3-(3-metoxiprop-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 (S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(4-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-fenilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 (3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenil)metanol;
 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-clorofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 N-(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 4-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenol;
 N-(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(3-(naftalen-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(benzo[b]tiofen-7-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(ciclohexenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(ciclopentenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-bencilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)acetato de terc-butilo;
 piridin-2-il(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 5 piridin-2-il(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-cloro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 6-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)nicotinonitrilo;
 3-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 15 (1S,4R)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,4S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,4S)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,4R)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanona;
 20 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (rac)-cis-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (rac)-E-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (rac)-Z-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (±)-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enona;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 30 N-(4-(3-(oxepan-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-etil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metoxi-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (rac)-cis-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (rac)-trans-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 ((1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 10 ((1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 piridin-2-il(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)metanona;
 1-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 15 1-4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(3-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(4-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(6-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 20 1-4-(2-(4-(5-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(2-(4-(5-metoxipiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(3-(2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 25 1-4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
 30 2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 (R)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 (S)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 2-metil-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 35 N-(4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de terc-butilo;

- 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 2-metil-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 5
 2-metoxi-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxo)fenil)piridin-2-amina;
 2-metil-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo;
 ciclopropil(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metanona;
 10
 N,N-dimetil-4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
 (rac)-N-(4-((3-(1-acetil-3-piperidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-piridinamina;
 1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;
 15
 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona;
 N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico;
 ácido 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxílico;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 20
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinato de metilo;
 N-isobutil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-alil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 25
 N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N,N-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 30
 N-fenil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metilfenil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 35
 (S)-N-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;

- N-fenil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida;
- (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- 5 N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(2-hidroxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- 10 (rac)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (rac)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(1-bencilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(1-bencilciclopropil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 15 (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (R)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (rac)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 20 (S)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (R)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(but-3-enil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 25 N-(2-metoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (rac)-(3-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
- 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)nicotinamida;
- N-(2-(metiltio)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- azetidin-1-il(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
- 30 (rac)-N-(1-metoxibutan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona;
- (4-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
- (rac)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)nicotinamida;
- 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)nicotinamida;
- 35 N,N-dietil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- N-(3-(metiltio)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(tiazolidin-3-il)metanona;

- N-(3-cloropropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-metoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (1,4-oxazepan-4-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 5 N-metil-N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-etoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 N-(2-isopropoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 10 N-alil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-isobutil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metilalil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (2-metiltiazolidin-3-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 N-etil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 15 N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 20 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida;
 N-(4-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)nicotinamida;
 25 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-(dimetilamino)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)nicotinamida;
 30 N-ciclopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida;
 N-etil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida;
 35 N-(3-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-bencil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

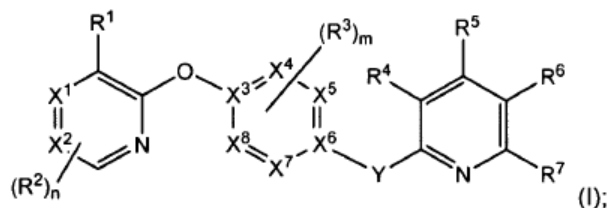
- (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-neopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-terc-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 5 clorhidrato de N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-morfolinoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(piperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 10 (3-(4-clorofenoxi)azetidina-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 (R)-N-(2-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N',N'-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinohidrazida;
 N-fenil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-etinilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 15 N-(2,6-dimetilpiperidina-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(pirimidina-2-il)nicotinamida;
 (rac)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-(1-metilpirrolidina-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 20 N-(2-ciclohexeniletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 25 N-(2-ciclohexiletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(ciano(fenil)metil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-ciano-2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 30 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-il)metanona;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-ciclohexil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 35 (rac)-N-(3-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;

- N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,3S)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 5 (1R,3R)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 (1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 10 (1R,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (1S,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (1R,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (1S,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (S)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona; y
 15 (R)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona.
41. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
- N-(4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piridin-2-amina;
 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina;
 20 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-fluoro-N-(4-(2'-metil-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tiofen-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 3-fluoro-N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(quinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo;
 N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-cloropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

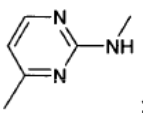
- 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)picolinonitrilo;
 N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 N-(4-(2'-fluoro-6-metoksi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina; y
 10 N-(4-(2'-fluoro-5-metoksi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene una estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 X^1 es N o C;
 X^2 es N o C; en el que 1 ó 2 de X^1 y X^2 es C;
 cada uno de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 es independientemente N o C; cada uno de X^3 y X^6 es C; en el que no más de tres de X^4 , X^5 , X^7 y X^8 son N;
 m es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4;
 10 n es independientemente en cada caso 0, 1, 2 ó 3;
 Y es NR^8 o $C(=O)$; o
 alternativamente cuando Y es NR^8 , Y y R^3 pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R^3 ;
 R^1 es:
 15 (a) F, Cl, Br, I, alk C_{1-8} , haloalk C_{1-4} , $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^c$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^c$, $-C(=O)NR^aR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)-O-R^a$, $-C(=O)-O-R^c$, $-C(=O)-O-R^d$, $-OR^c$, $-NR^aR^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^c$, $-N(R^c)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^c$ o $-C(=O)NR^aR^c$,
 o
 20 (b) anillo A, seleccionándose dicho anillo A del grupo que consiste en R^b , R^c y R^d ; con la condición de que cuando el anillo A es R^c , dicho R^c no es ciclopentadienilo; o anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado unido mediante alk C_{0-4} ; o bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S;

 y cuando Y es $-NR^8$, el anillo A no es
 R^2 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;
 25 R^3 es, independientemente en cada caso, F, Br, CN, OH, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-4} o haloalk C_{1-4} ;
 R^4 se selecciona de H, F, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;
 R^5 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;
 R^6 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;
 R^7 se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, O-alk C_{1-4} , alk C_{1-2} y haloalk C_{1-2} ;
 30 R^8 se selecciona de H, alk C_{1-8} o haloalk C_{1-4} ;
 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ;
 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alk C_{1-6} , en el que dicho fenilo, bencilo y alk C_{1-6} están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C_{1-4} , haloalk C_{1-3} , O-alk C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alk C_{1-4} , $-N$ (alk C_{1-4})alk C_{1-4} , alk C_{1-4} - NH_2 , COOH, CN, $-C(=O)$ -O-alk C_{1-6} , $-C(=O)$ -N(alk C_{1-4})alk C_{1-4} y $-S$ -alk C_{1-4} ;
 35 R^c es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado,

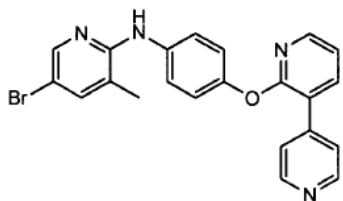
parcialmente saturado o insaturado, unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo;

R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a; y

R^e es:

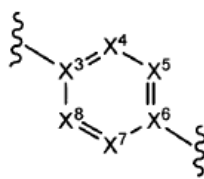
(a) anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄; o

(b) heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno; que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄;

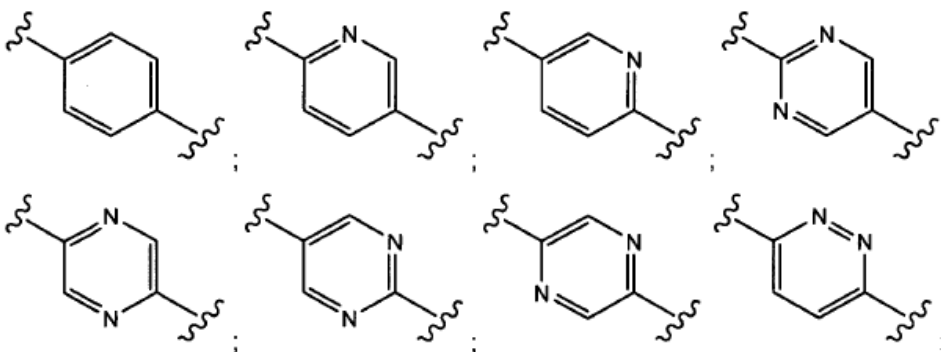


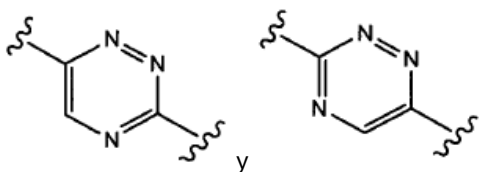
no siendo dicho compuesto

- Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NH.
- Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es -C(=O).
- Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo



se selecciona del grupo que consiste en





5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NH; y dichos Y y R³ forman un anillo de 5 a 6 miembros condensado al anillo que contiene tanto dicho Y como R³.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del compuesto en el que

5 (i) cada uno de X¹ y X² es C y cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C;

(ii) X¹ es C y X² es N, y cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C; o

(iii) X¹ es N y X² es C, y cada uno de X⁴, X⁵, X⁷ y X⁸ es C.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^c, -C(=O)NR^aR^d, -C(=O)R^c, -C(=O)R^d, -NR^aR^a y -NR^aR^c.

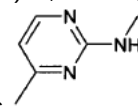
10 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es el anillo A, en el que dicho anillo A es:

(i) R^b seleccionado del grupo que consiste en fenilo, bencilo y alk C₁₋₆, en el que dicho fenilo, bencilo o alk C₁₋₆ está independientemente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄;

15 (ii) R^c seleccionado de anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros saturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo;

25 (iii) R^c seleccionado de anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros parcialmente saturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo;

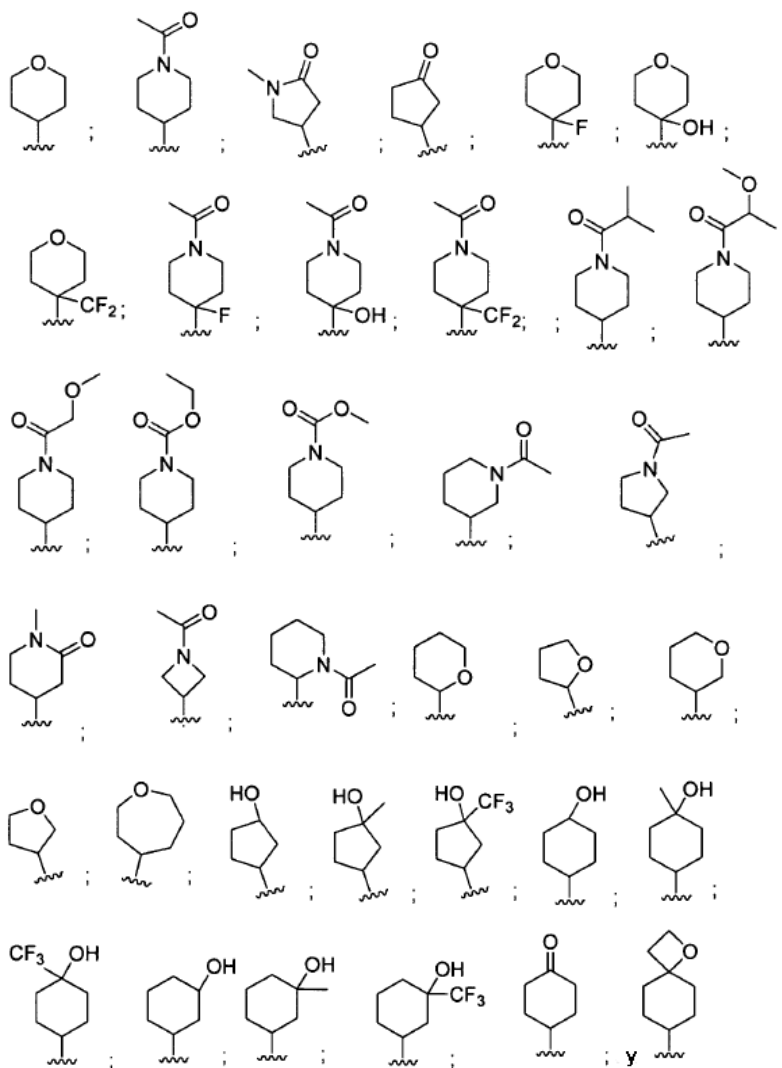
30 C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo; con la condición de que cuando Y es -NR⁸, R¹ no es



35 (iv) R^c seleccionado de anillo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros insaturado unido mediante C₁₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, -O-haloalk C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alk C₂₋₆-(OR^a)₁₋₃, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alk C₂₋₆-OR^a, -alk C₁₋₆-NR^aR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -alk C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -alk C₁₋₆-OC(=O)R^b, -alk C₁₋₆-C(=O)NR^aR^a, -alk C₁₋₆-C(=O)OR^a y oxo; o

40 (v) R^d que es heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)-O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es el anillo A seleccionado del grupo que consiste en:



10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es el anillo A, en el que dicho anillo A se selecciona de:

5 (i) R^C seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dihidropirano, 3-piridilo, 2-piridilo, morfolino, piperidino, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, fenilo, bencilo, 5-quinolino, isoquinolino, dihydrofurano, tetrahydropiridino, pirrolidino, benzo[d][1,3]dioxolo, azetidino oxepano oxazepano, naftilo, benzotiofenilo, piperazino, tetrahydrotiopirano oxaspiro[3.5]nonilo y azepano, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , $-CH_3$, haloalk C_{1-4} , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, CN, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-alk C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$ y oxo; o

(ii) R^d seleccionado del grupo que consiste en piperidino, morfolino, pirrolidino, piperazino y diazepano, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e , $-CH_3$, haloalk C_{1-4} , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, CN, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)OR^a$, $-SR^a$, NR^aR^a , $-NR^aR^e$, $-NR^aR^d$, $-alk C_{1-6}-(OR^a)_{1-3}$ y oxo.

- 15 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H, F, Br, metilo o etilo.
12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^5 es H.
13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, haloalk C_{1-2} , CN o $-O$ -haloalk C_{1-4} .
14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es H o $-O$ -haloalk C_{1-4} .
- 20 15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^8 es H.
16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo

o alk C₁₋₆, en el que dicho fenilo, bencilo y alk C₁₋₆ están independientemente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.

- 5 17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^C es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9, 10 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado unido mediante alk C₀₋₄ que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de F, Cl, Br, R^e, alk C₁₋₆, haloalk C₁₋₄, -OR^a, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)(OH)R^b, -NR^aR^a, -NR^aR^e, -NR^aR^d, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃ y oxo.
- 10 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^d es un heterociclo de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o parcialmente saturado unido mediante nitrógeno que contiene el nitrógeno de unión y 0 átomos de nitrógeno adicionales y que contiene 0 ó 1 átomos de azufre u oxígeno, estando el heterociclo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, halo, OH, CN, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, R^e, -OR^e, C(=O)OR^a, -alk C₁₋₆-(OR^a)₁₋₃, -NH-C(=O)O-alk C₁₋₄, C(=O)R^a, C(=O)R^e, C(=O)NR^aR^a y C(=O)NR^aR^a.
- 15 19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^e se selecciona del grupo que consiste en oxadiazolilo unido mediante alk C₀₋₄, piridilo unido mediante alk C₀₋₄, fenilo unido mediante alk C₀₋₄, piperidinilo unido mediante alk C₀₋₄, que está sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de oxo, halo, OH, alk C₁₋₄, haloalk C₁₋₃, -O-alk C₁₋₄, -NH₂, -NH-alk C₁₋₄, -N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄, alk C₁₋₄-NH₂, COOH, CN, -C(=O)-O-alk C₁₋₆, -C(=O)-N(alk C₁₋₄)alk C₁₋₄ y -S-alk C₁₋₄.
- 20 20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 0 y n es 0; o m es 0 y n es 1.
- 20 21. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es O-alk C₁₋₄.
22. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de estados que pueden tratarse con inhibidores de PDE10.
23. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo.
- 25 24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 25. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
 - N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 30 4-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 5-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 5-fluoro-3-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 3-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 6-terc-butoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 35 6-metoxi-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 6-(trifluorometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 4-cloro-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 5-(morfolinometil)-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - 40 6-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 - N-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)pirimidin-2-amina;
 - N-(4-(3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;
 - N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-cloropiridin-2-amina;
 - 2-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
 - 45 2-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;

- 3-fluoro-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 4-metil-N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 5 N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 4-fluoro-N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 2-(4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)isonicotinonitrilo;
- 10 N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
- N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
- N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 15 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
- (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;
- 20 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carbonitrilo;
- (R)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
- (S)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)metanol;
- (S)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- 25 (R)-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo;
- N-(4-(3-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- N-(4-(3-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 30 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ol;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-ol;
- N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de metilo;
- 2-(1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
- 35 N-(4-(3-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-ona;
- 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

- N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanol;
 (R)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (S)-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 5 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)metanol;
 1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de etilo;
 N-metil-1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida;
 N-(4-(3-(piridin-4-ilamino)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilamino)benzoato de metilo;
 10 (1-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)propan-2-ol;
 2-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-ol;
 15 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-ol;
 N-(4-(3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 20 ácido 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico;
 (R)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-N-(4-(3-(2-(4-metoxifenil)morfolino)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-N-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-(1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 25 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-3-il)metanol;
 N-(4-(3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-2-il)metanol;
 1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
 N-ciclopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 30 N-(ciclopropilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-etil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-isopropil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-bencil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-2-ilmetil)pirazin-2-amina;
 35 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-4-ilmetil)pirazin-2-amina;
 N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;

- N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-amina;
 5 N-isobutil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-amina;
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 4-((3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(2-metoxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 10 N-(piperidin-4-ilmetil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-amina;
 N-(4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-ilamino)etanol;
 N-(4-(3-(piperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 15 N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 20 (S)-1-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 N-(4-(3-(1,4-oxazepan-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)etanona;
 (rac)-N-(4-(3-(3-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (4-(3-cloropirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 25 1-(4-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanona;
 (S)-(4-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 (4-(3-morfolinopirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 1-(3-(4-picolinoilfenoxi)pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 (4-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 30 N-(4-(3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 35 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenol;
 (3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)fenil)metanol;
 ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzoico;

- N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)benzonitrilo;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2'-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo;
 N-(4-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 N-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-m-tolilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-fluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,5-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclohexenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclohexilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-ciclopentenilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 N-(4-(3-ciclopentilpiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-cloro-3-fluoro-N-(4-(2'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;
 N-(4-(3-(3-metoxiprop-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(3-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 (S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)but-3-in-2-ol;
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(4-aminofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- N-(4-(3-fenilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenil)metanol;
 N-(4-(3-(isoquinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 N-(4-(3-(3-clorofenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3-(aminometil)fenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 10 N-(4-(3-(3-metoxifenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(quinolin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-fluoro-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo;
 N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)fenol;
 N-(4-(3-(quinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(naftalen-1-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirimidin-2-amina;
 20 N-(4-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(benzo[b]tiofen-7-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(ciclohexenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(ciclopentenil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(bencil)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 2-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)acetato de terc-butilo;
 piridin-2-il(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 30 piridin-2-il(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)metanona;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)quinolin-2-amina;
 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-cloro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 35 6-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)nicotinonitrilo;
 3-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;

- N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 (1S,4R)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1S,4S)-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 5 (1S,4S)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (1R,4R)-1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanona;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (rac)-cis-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 10 (rac)-E-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (rac)-Z-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclohexanol;
 (±)-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopent-2-enona;
 3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentanol;
 N-(4-(3-(oxepan-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 3,5-difluoro-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(2-fluoro-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5-metil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-etil-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 5-metoxi-N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (rac)-cis-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (rac)-trans-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(3-(2,3-dihidrofuran-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 ((1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 35 ((1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 ((1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)ciclopentil)metanol;
 piridin-2-il(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)metanona;

- 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(3-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 5 1-(4-(2-(4-(4-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(6-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(5-fluoropiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(2-(4-(5-metoxipiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 10 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(3-(2-fluoro-4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(3-(4-(5-cloropiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 15 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de terc-butilo;
- N-(4-(3-(piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona;
- 2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 20 (R)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-metoxi-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 2-metil-1-(4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 25 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 2-metil-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 30 2-metoxi-1-(4-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 5-metil-N-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
- 2-metil-1-(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de etilo;
- ciclopropil(4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metanona;
- 35 N,N-dimetil-4-(3-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
- (rac)-N-(4-((3-((3)-1-acetil-3-piperidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-piridinamina;
- 1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona;

- 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona;
 1-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona;
 N-(4-(3-ciclopentilpirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 5 ácido 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotínico;
 ácido 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxílico;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinato de metilo;
 N-isobutil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 10 N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-alil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 15 N,N-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-fenetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metilfenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 20 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)nicotinamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 25 (S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-fenetil-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)pirazin-2-carboxamida;
 (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(3-metil-2-(piridin-2-il)butil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 30 N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metil-2-(piridin-2-il)propil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-hidroxietil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 35 (rac)-N-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-bencilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;

- N-(1-bencilciclopropil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 5 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 10 N-(ciclopropilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(but-3-enil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-(3-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
- 15 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(metiltio)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 azetidin-1-il(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 (rac)-N-(1-metoxibutan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona;
- 20 (4-metoxipiperidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 (rac)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)nicotinamida;
 N,N-dietil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-(metiltio)propil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 25 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(tiazolidin-3-il)metanona;
 N-(3-cloropropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-metoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (1,4-oxazepan-4-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
- 30 N-metil-N-(prop-2-inil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (R)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-etoxipropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 N-(2-isopropoxietil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
- 35 N-alil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-isobutil-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metilalil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;

- (2-metiltiazolidin-3-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 N-etil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 5 N-metil-N-propil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida;
 N-(4-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 10 N-(2-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(4-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(piridin-3-il)etil)nicotinamida;
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(3-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 15 N-(4-(dimetilamino)butil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-fluorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)nicotinamida;
 N-ciclopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida;
 20 N-etil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-clorofenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida;
 N-(3-metoxifenetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-bencil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 25 (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-neopentil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-terc-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 30 clorhidrato de N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(2-morfolinoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N-(piperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 35 (3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il)(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)metanona;
 (R)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinamida;
 N',N'-dimetil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)nicotinohidrazida;

- N-fenil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(1-etinilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (rac)-N-(2-fenilpropil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 5 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(pirimidin-2-il)nicotinamida;
- (rac)-N-sec-butil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (rac)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-ciclohexeniletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 10 N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-ciclohexiletil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (rac)-N-(ciano(fenil)metil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 15 (rac)-N-(1-ciano-2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(1-(idrossimetil)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (rac)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)(3-(3-(trifluorometil)fenoksi)azetid-1-il)metanona;
- 2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)-N-(2-(3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)nicotinamida;
- 20 N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-ciclohexil-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (rac)-N-(3-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(4-metilciclohexil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- 25 N-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)nicotinamida;
- (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
- (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
- (1S,3S)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
- 30 (1R,3R)-1-metil-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclohexanol;
- (1R,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
- (1R,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
- (1S,3R)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
- (1S,3S)-3-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)piridin-3-il)ciclopentanol;
- 35 (1R,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
- (1S,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
- (1R,3R)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoksi)pirazin-2-il)ciclohexanol;

(1S,3S)-3-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)ciclohexanol;
 (S)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona; y
 (R)-1-(3-(2-(4-(5-metilpiridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona.

26. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N-(4-(3-(piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-metil-4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)piridin-2-amina;
 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina;
 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-3-fluoro-5-metilpiridin-2-amina;
 10 N-(4-(3-fenilpiridin-2-iloxi)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-fluoro-N-(4-(2'-metil-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(2'-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 15 N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(tiofen-3-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 3-fluoro-N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(quinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 20 4-(2-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo;
 N-(4-(2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(2-fluoro-4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 25 N-(4-(3-(2-cloropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 4-(3-(4-(piridin-2-ilamino)fenoxi)pirazin-2-il)picolinonitrilo;
 N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 30 N-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 N-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)pirazin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina;
 (4-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-iloxi)fenil)(piridin-2-il)metanona;
 N-(4-(2'-fluoro-6-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina;
 N-(4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metoxipirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina; y
 35 N-(4-(2'-fluoro-5-metoxi-3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina.