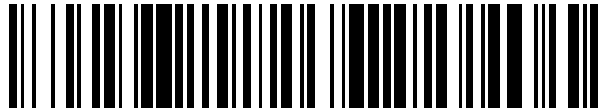


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 705**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06731411 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1867636**

54 Título: **Derivado de piridilmetilsulfona**

30 Prioridad:

08.04.2005 JP 2005112802
21.12.2005 JP 2005367976

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, NIHOMBASHI-HONCHO, CHUO-KU
TOKYO 103-8426, JP

72 Inventor/es:

MIYAUCHI, SATORU;
KUBOTA, HIDEKI;
MOTOKI, KAYOKO y
ITO, MASAYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 413 705 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

Derivado de piridilmetilsulfona

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto que tiene un efecto de inhibir la producción/secreción de una proteína β -amiloide, y un agente terapéutico de diversas enfermedades producidas por la producción/secreción anormal de la proteína β -amiloide, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con la deposición amiloide.

Antecedente de la técnica

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que está caracterizada patológicamente por la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, junto con degeneración y desaparición neuronal. La enfermedad de Alzheimer produce síntomas de demencia donde la memoria, el reconocimiento, el pensamiento, la capacidad de tomar decisiones y similares se pierden de manera progresiva, conduciendo finalmente a la muerte. Hasta el presente, no se conoce ningún método que sea eficaz para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad

Una proteína que juega un papel principal en la constitución de las placas seniles depositadas en el cerebro es la proteína β -amiloide (proteína β amiloide, A β) que consiste de 39 a 43 aminoácidos. La proteína β -amiloide tiene citotoxicidad, que se piensa que produce la enfermedad de Alzheimer (Documento 1 no de Patente). La proteína β -amiloide que se secreta desde las células es un polipéptido que consiste principalmente en 40 a 42 aminoácidos, y en particular, se sabe que la proteína β -amiloide que consiste en 42 aminoácidos se deposita en el cerebro en una etapa temprana con una capacidad de agregación más fuerte, y que tiene una fuerte citotoxicidad (Documento 2 no de Patente). Aunque la proteína β -amiloide se produce de manera ubicua en el cuerpo, no se ha aclarado la función original de la misma.

La proteína β -amiloide se produce procesando una proteína precursora amiloide (APP), que es una proteína transmembrana. Entre los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer familiar, existen casos donde se reconoce la mutación en el gen APP. Además, se sabe que en las células transfectadas con este gen APP mutado, está aumentada la cantidad de producción/secreción de la proteína β -amiloide. Con respecto a esto, se concibe que un medicamento que inhibiera la producción/secreción de la proteína β -amiloide pudiera ser eficaz para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Con respecto al método para la escisión de la APP para dar la proteína β -amiloide, se ha notificado una proteasa aspártica tal como BACE (enzima que escinde APP en el sitio β) (Documento 3 no de Patente) o Asp1 (Documento 4 no de Patente) como la β -secretasa asociada con la escisión que se produce en el extremo N de la proteína β -amiloide. Mientras tanto, con respecto a la γ -secretasa que es responsable de la escisión en el extremo C, se ha sugerido repetidamente que la presenilina constituye una parte de la misma (Documento 5 no de Patente). Se han notificado los inhibidores de estas β -secretasas o de la γ -secretasa (Documento 6 no de Patente), y muchos de ellos son compuestos peptídicos.

Smith y col., dan a conocer un compuesto en el Documento 1 de patente, que tiene un esqueleto de sulfonamida, y regula la producción de proteína β -amiloide. Belanger y col., dan a conocer también un compuesto en el Documento 2 de Patente que tiene un esqueleto de bicicloalquilsulfonamida, e inhibe la γ -secretasa. Además, los Documentos 3, 4 y 5 de Patente dan a conocer compuestos que tienen una actividad inhibidora de la producción de la proteína β -amiloide. Los Documentos 6,7 y 8 de Patente dan a conocer compuestos de diarilsulfona que inhiben la γ -secretasa. Además, los Documentos 9 y 10 de patente dan a conocer también compuestos que inhiben la producción de la proteína β -amiloide. Mientras tanto, el Documento 11 de Patente da a conocer un derivado de tionaftaleno que inhibe la agregación de proteínas amiloides.

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional N°. WO 00/50391

[Documento de Patente 2] Publicación Internacional N°. WO 01/70677

55 [Documento de Patente 3] Publicación Internacional N°. WO 02/40451

[Documento de Patente 4] Publicación Internacional N°. WO 02/40508

[Documento de Patente 5] Publicación Internacional N°. WO 02/47671

[Documento de Patente 6] Publicación Internacional N°. WO 02/081433

60 [Documento de Patente 7] Publicación Internacional N°. WO 02/081435

[Documento de Patente 8] Publicación Internacional N°. WO 03/018543

[Documento de Patente 9] Publicación Internacional N°. WO 03/055850

[Documento de Patente 10] Publicación Internacional N°. WO 05/000798

[Documento de Patente 11] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público N°. 9-95444

[Documento 1 no de Patente] Science, Vol. 259, p. 514 (1993)

65 [Documento 2 no de Patente] Journal of Biological Chemistry, Vol. 270, p. 7013 (1995)

[Documento 3 no de Patente] Science, Vol. 286, p. 735 (1999)

[Documento 4 no de Patente] Molecular and Cellular Neuroscience, Vol. 16, p. 609 (2000)

[Documento 5 no de Patente] Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, p. 2039 (2001)

Divulgación de la invención

5

Problemas que se van a resolver por la invención

Es un objeto de la invención proporcionar un compuesto que tiene un potente efecto inhibitor sobre la producción/secreción de una proteína β-amiloide, y que de esta manera es eficaz para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades basadas en la producción/secreción anormal de la proteína β-amiloide.

10

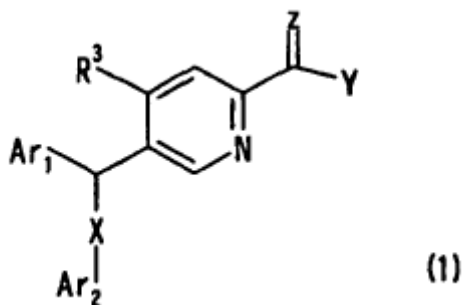
Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han realizado extensos exámenes y, como resultado, han encontrado que los compuestos de piridinmetilsulfina, todos ellos representados por la siguiente fórmula general (1), inhiben la producción/secreción de una proteína β-amiloide inhibiendo fuertemente la γ-secretasa, y son, por tanto, útiles como agentes terapéuticos para diversas enfermedades producidas por la producción/secreción anormal de proteína β-amiloide, completando de esta manera la presente invención.

15

De esta manera, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

20



Z es un átomo de oxígeno, y

25 R³ es un grupo metilo; y donde cualquiera de

Ar¹ es un grupo 2,5-difluorofenilo;

30 Ar² es un grupo 4-fluorofenilo;

X representa –SO–; y

35 Y es un grupo dimetilamino; o

Ar¹ es un grupo 2,5-difluorofenilo o un grupo 2,3,6-trifluorofenilo:

40 Ar² es un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo;

X representa –SO₂–; e

Y es un grupo (hidroximetil)amino o un grupo amino

45 donde o una de sus sales, o un solvato del compuesto o la sal

Además, la presente invención es para proporcionar un medicamento que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una de sus sales, o un solvato del compuesto o la sal como un principio activo.

50

La presente invención es también para proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una de sus sales, o un solvato del compuesto o la sal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55

Adicionalmente, la presente invención es para proporcionar el compuesto representado por la fórmula general (1), una de sus sales, o un solvato del compuesto o la sal, para uso como un medicamento.

- 5 Además, se da a conocer un método para tratar una enfermedad producida por la producción/secreción anómala de proteína β -amiloide, el método incluye administrar una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula general (1), una de sus sales, o un solvato del compuesto o la sal.

Efectos de la invención

- 10 La presente invención puede proporcionar un medio para evitar y/o tratar farmacéuticamente diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down u otras enfermedades asociadas con la deposición amiloide.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 15 El compuesto representado por la fórmula general (1) se describirá a partir de ahora en el presente documento.

Ar_1 representa un grupo 2,5-difluorofenilo o un grupo 2,3,6-trifluorofenilo.

- 20 A continuación, Ar_2 se describirá en lo sucesivo

Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo, o un grupo 6-(trifluorometil) piridin-3-ilo.

- 25 X representa $-SO-$ o $-SO_2-$. El compuesto que es un compuesto representado por la fórmula general (1), y donde x es $-SO-$ o $-SO_2-$, puede presentar un efecto deseado, particularmente en situaciones *in vivo*.

Y representa un grupo dimetilamino, un grupo (hidroximetil)amino o un grupo amino.

Z representa un átomo de oxígeno

- 30 R^3 representa un grupo metilo

De acuerdo con la presente invención, la combinación de los respectivos sustituyentes en la fórmula general (1) es bien una combinación de un grupo 2,5-difluorofenilo para Ar_1 ; un grupo 4-fluorofenilo para Ar_2 ; $-SO-$ para X; un grupo dimetilamino para Y; un átomo de oxígeno para Z; y un grupo metilo para R^3 , o bien es la combinación de un grupo 2,5-difluorofenilo o un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar_1 ; un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 6-(trifluorometil) piridin-3-ilo para Ar_2 ; $-SO_2-$ para X; un grupo (hidroximetil)amino o un grupo amino para Y; un átomo de oxígeno para Z; y un grupo metilo para R^3 .

- 40 Como combinaciones ilustrativas de sustituyentes preferidos, se puede mencionar, por ejemplo, una combinación de un grupo 2,5-difluorofenilo para Ar_1 , un grupo 4-fluorofenilo para Ar_2 , $-SO_2-$ para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R^3 ; o bien una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar_1 , un grupo 4-fluorofenilo para Ar_2 , $-SO_2-$ para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R^3 ; una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar_1 , un grupo fenilo para Ar_2 , $-SO_2-$ para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R^3 ; y una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar_1 , un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo para Ar_2 , $-SO_2-$ para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R^3 .

- 50 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede existir en la forma de estereoisómeros, o isómeros ópticos derivados de átomos de carbono asimétricos, y todos estos estereoisómeros, isómeros ópticos y sus mezclas están incluidos en la presente invención.

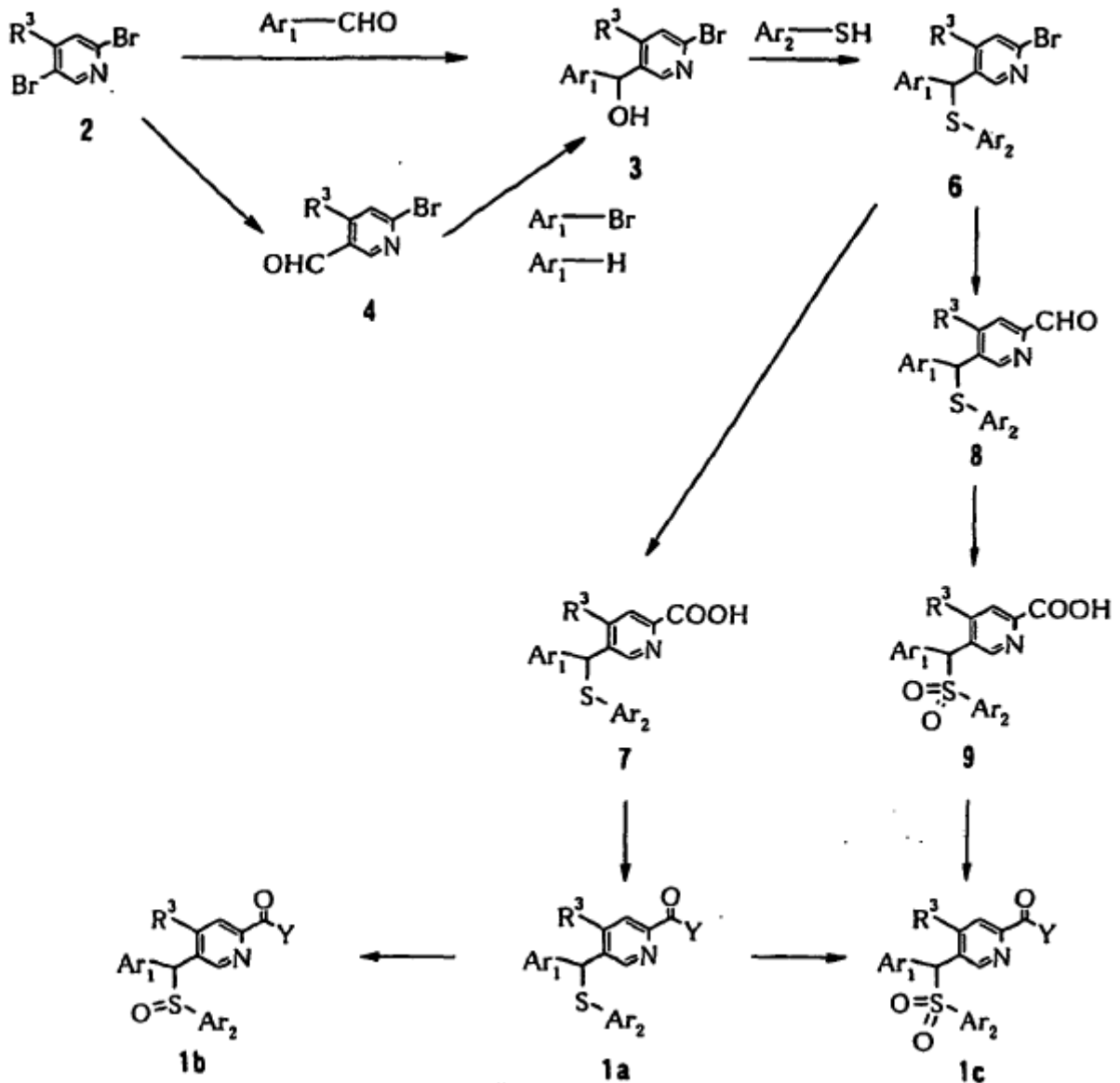
- 55 La sal del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y sus ejemplos específicos incluyen las sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluenosulfonatos, y sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos y mandelatos.

- 60 También, cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene un grupo ácido, el compuesto puede ser una sal de un ion de metal alcalino o de un ion de metal alcalinotérreo. El solvato de los mismos no está particularmente limitado siempre que sea farmacéuticamente aceptable, y de forma específica, se pueden mencionar hidratos, etanolatos, y similares.

- 65 A partir de ahora en el presente documento, se describirá el método para producir el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención.

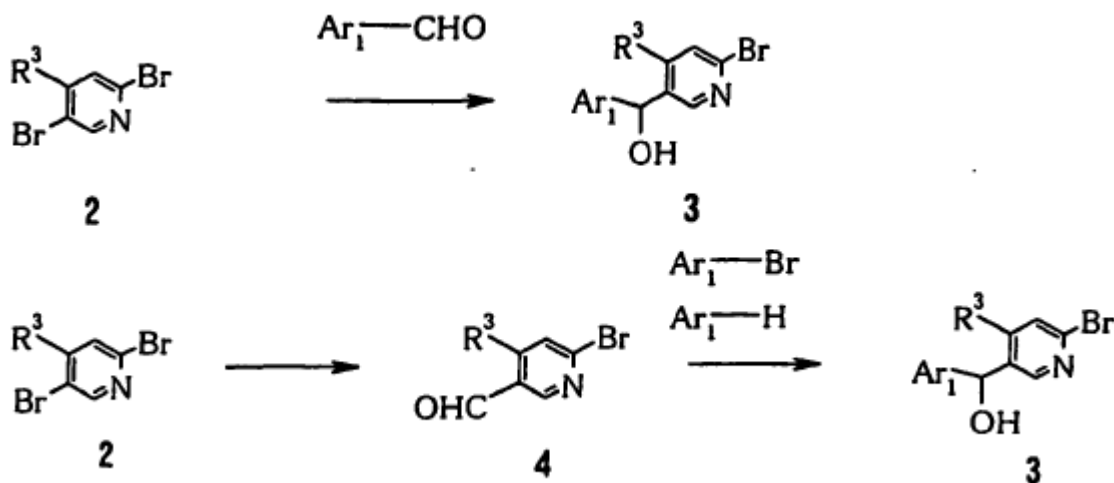
El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención, una de sus sales, y un solvato del compuesto o de la sal se pueden producir mediante combinaciones de los métodos de producción conocidos utilizados en la química general, y se describirán a continuación los métodos de síntesis representativos.

5 A partir de ahora en el presente documento, se describirá un método representativo para producir un compuesto de piridina de fórmula general (1) de la presente invención, donde Z es un átomo de oxígeno (1: Z=O).



10 donde Ar₁, Ar₂, R³ e Y son análogos a los descritos anteriormente.

1) Método para producir derivados de alcohol (3)



donde Ar₁ y R³ son análogos a los descritos anteriormente

5

En un disolvente tal como tolueno o dietil éter, se puede hacer reaccionar un derivado de 2,5-dibromopiridina (2) con un equivalente de un reactivo organometálico (como representativos, un reactivo de organolitio, o un reactivo de Grignard), para litiar selectivamente la posición 5 de la piridina. Añadiendo un aldehído representado por Ar₁-CHO como un reactivo electrófilo a la disolución resultante, se puede obtener un derivado de alcohol (3).

10

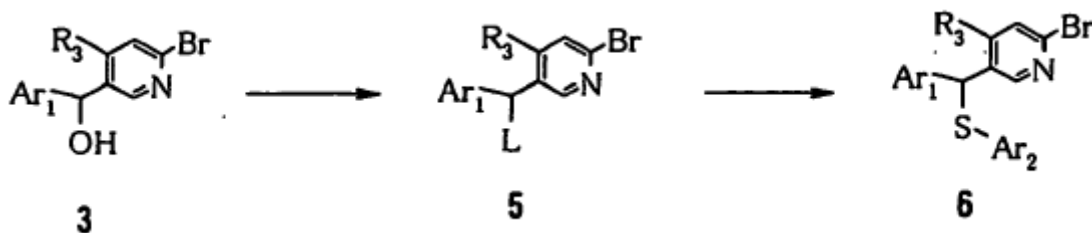
En otro método, cuando se añade dimetilformamida o formiato de etilo como reactivo electrófilo en la reacción anteriormente descrita, se puede obtener un derivado de aldehído (4). Se puede sintetizar también el derivado de alcohol añadiendo Ar₁-Li al anterior, que se prepara con Ar₁-Br o Ar₁-H, y un equivalente a dos equivalentes de un reactivo organometálico (como representativo, un reactivo de organolitio), en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dietil éter.

15

Además, el arilcarbaldehído (Ar₁-CHO), bromuro de arilo (Ar₁-Br) o arilo (Ar₁-H), o el derivado de 2,5-dibromopiridina (2) utilizado en el método de producción descrito anteriormente pueden ser compuestos conocidos, o se pueden producir mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia.

20

2) Método para producir derivados de sulfuro (6)



donde L representa un grupo saliente; y Ar₁, Ar₂, y R³ son análogos a los descritos anteriormente.

25

Se puede obtener un compuesto (5) a partir del derivado de alcohol (3). Se puede producir el compuesto de sulfuro (6) haciendo reaccionar el compuesto (5) obtenido con un compuesto de tiol (Ar₂-SH) en presencia de una base. En este caso, el compuesto de tiol se puede utilizar en forma de una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, litio, sodio, potasio).

30

En la reacción entre el compuesto (5) y el compuesto de tiol (Ar₂-SH), la temperatura está usualmente entre -20 y 200° C, y preferiblemente entre la temperatura ambiente y 60° C. Dependiendo del tipo del compuesto (5) o del compuesto de tiol (Ar₂-SH), se puede preferir una temperatura de reacción mayor, y también, puede ser preferible algunas veces llevar a cabo la reacción en un tubo cerrado herméticamente.

35

El tiempo de reacción es normalmente de 0,5 horas a 1 día.

- Los ejemplos de base incluyen: bases inorgánicas tales como hidruros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio); amidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, dicitlohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio);
- 5 alcóxidos inferiores de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio); metales alcalinos, metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario), carbonatos de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o plata (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de plata, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio);
- 10 alquillitios (por ejemplo, n-butillitio) o alquil Grignard (por ejemplo, metil bromuro de magnesio), y óxido de plata, y bases orgánicas tales como aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilammina, n-metilmorfolina); y compuestos heterocíclicos básicos (por ejemplo, dimetilamino piridina, imidazol, 2,6-lutidina, colidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano).
- 15 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcoholes, disolventes de éteres, disolventes de halógenos, disolventes aromáticos, disolventes de nitrilos, disolventes de amidas, disolventes de cetonas, disolventes de sulfóxidos, y agua, y se pueden utilizar mezclas de dos o más de estos. Entre estos, se prefieren el cloruro de metileno, el tetrahidrofurano, el dietil éter y similares.
- 20 El compuesto (5) que tiene un grupo saliente L se puede producir a partir del derivado de alcohol (3) convirtiendo el grupo hidroxilo en el grupo saliente de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos del grupo saliente representado por L incluyen un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo, que puede estar halogenado (metanosulfonilo, etanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.), un hidrocarburo C₆₋₁₀ aromático sulfonilo, que puede estar sustituido, y similares. El sustituyente del grupo hidrocarburo aromático sulfonilo puede incluir de uno a tres átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₆ que pueden estar halogenados, grupos alcoxi C₁₋₆, y similares. Los ejemplos preferidos del grupo saliente incluyen un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo 1-naftalensulfonilo, un grupo 2-naftalensulfonilo, y similares.
- 25 Además, el compuesto tiol (Ar₂-SH) utilizado en el método de producción descrito anteriormente puede ser un compuesto conocido, o se puede producir mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia.
- 30

3) Método para producir derivados del ácido piridina-2-carboxílico (7)



- 35 donde Ar₁, Ar₂ y R³ son análogos a los descritos anteriormente

Se puede producir un derivado de ácido piridina-2-carboxílico (7) añadiendo un reactivo organometálico a un derivado de 2-bromopiridina (6) seguido por agitación, y añadiendo a continuación dióxido de carbono como reactivo electrófilo.

40

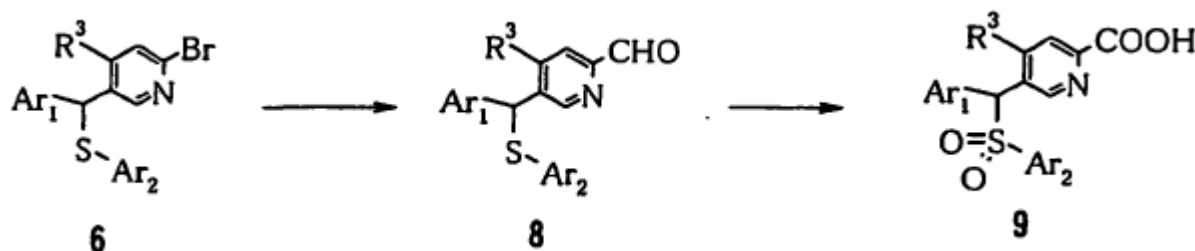
El disolvente orgánico puede ilustrarse por un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o dietil éter, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o hexametilsforamida (HMPA), o una de sus combinaciones. Como reactivo organometálico, se introduce en la reacción una cantidad equivalente en exceso, preferiblemente una cantidad equivalente de alquillitio (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, t-butillitio, feniltio, etc.). La temperatura de la reacción está normalmente entre -100 y 50° C, y preferiblemente entre -78 y 0° C. el tiempo de agitación es normalmente de 0,1 hora a 1 día.

45

En esta disolución de reacción se introduce dióxido de carbono en una forma gaseosa o sólida como un reactivo electrófilo. La temperatura de la reacción está normalmente entre -100 y 50° C, y preferiblemente entre -78 y 0° C. el tiempo de reacción es normalmente de 0,1 horas a 1 día.

50

4) método para producir derivados de ácido piridina-2-carboxílico (9)



donde Ar₁, Ar₂ y R³ son igual que lo descrito anteriormente.

5 Se puede producir un derivado de piridina-2-carbaldehído (8) añadiendo un reactivo organometálico a un derivado de 2-bromopiridina (6) seguido por agitación, y añadiendo a continuación dimetilformamida o un éster de ácido fórmico tal como formiato de etilo como un reactivo electrófilo.

10 El disolvente orgánico puede ilustrarse mediante un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o dietil éter, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o hexametilfosforamida (HMPA), o una de sus combinaciones. Como reactivo organometálico, se introduce en la reacción una cantidad equivalente en exceso, preferiblemente una cantidad equivalente de alquiltio (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, t-butillitio, feniltio, et). La temperatura de la reacción es normalmente de -100 a 50° C, y preferiblemente de -78 a 0° C. El tiempo de agitación es normalmente de 0,1 horas a 3 días.

A esta disolución de reacción se añade dimetilformamida o un éster de ácido fórmico tal como formiato de etilo.

20 La temperatura de la reacción es normalmente de -100 a 50° C, y preferiblemente de -78 a 0° C. el tiempo de reacción es normalmente de 0,1 horas a 3 días. El derivado de piridina-2-carbaldehído resultante (8) se puede oxidar con un agente oxidante en un disolvente, para producir un derivado del ácido piridina-2-carboxílico (9).

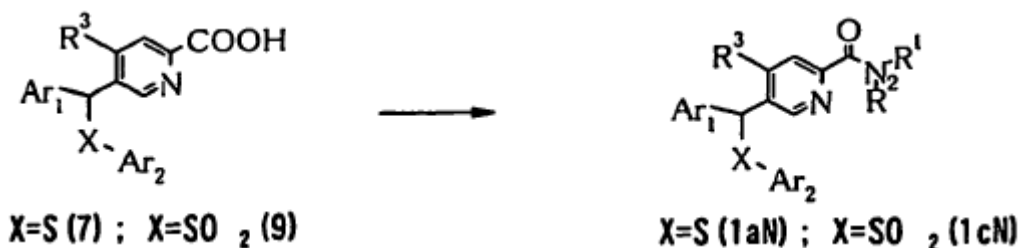
25 La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 200° C, y preferiblemente de 0 a 100° C y el tiempo de reacción está entre 0,5 horas y 3 días. El disolvente se puede ilustrar mediante un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético), y un disolvente de alcohol, un disolvente de éter, un disolvente de halógeno, un disolvente aromático, un disolvente de nitrilo, un disolvente de amida, un disolvente de cetona, un disolvente de sulfóxido, o agua, y se puede utilizar una mezcla de dos o más de estos. Entre estos, se prefieren ácido fórmico, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol y similares.

30 Los ejemplos de agentes oxidantes incluyen peróxido de hidrógeno, compuestos perácidos orgánicos (por ejemplo, ácido per fórmico, ácido peracético, ácido metacloroperbenzoico), metaperyodato (por ejemplo, metaperyodato de sodio), nitrato de acilo, tetraóxido de dinitrógeno, halógenos, compuestos de N-halógeno (por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida), hidropéroxidos (por ejemplo, hidropéroxido de t-butilo), diacetato de yodobenceno, dicloruro de yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, oxígeno singlete, óxido de selenio, ácido selénico, y similares.

40 Para mencionar los ejemplos específicos de las condiciones de reacción, una a dos cantidades equivalentes de peróxido de hidrógeno se añaden al derivado de piridina-2-carbaldehído (8) en un disolvente de ácido fórmico, y se puede tratar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora a 2 días, para producir de esta manera el derivado del ácido piridina-2-carboxílico (9).

5) Método para producir derivados de piridina-2-carboxamida (1aN) y (1cN)

45 Con respecto a los derivados de piridina de la presente invención, se puede producir un derivado de piridina-2-carboxamida (1aN) o (1cN) combinando un derivado de ácido piridina-2-carboxílico (7) o (9), una amina primaria o secundaria (HNR₁R₂) o una de sus sales, y un agente de condensación en un disolvente como sigue.



donde Ar_1 , Ar_2 y R^3 son análogos a los descritos anteriormente, R^1 es hidrógeno y R^2 y R^2 es hidrógeno o hidroximetilo.

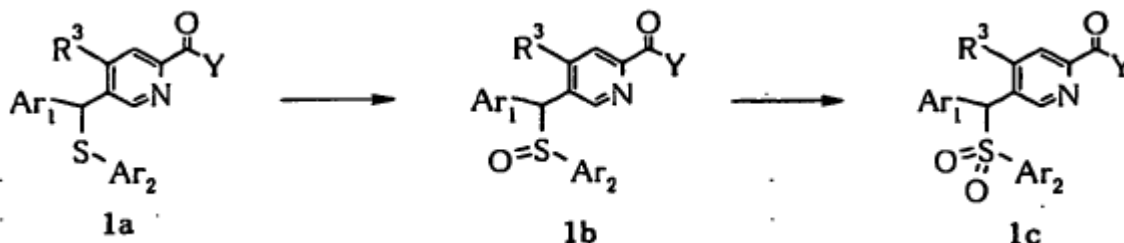
La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 200°C , y preferiblemente de 0 a 50°C . El tiempo de reacción es normalmente de $0,5$ horas a 3 días. El disolvente se puede ilustrar mediante disolventes de éteres, disolventes halogenados, disolventes aromáticos, disolventes de alcoholes, disolventes de nitrilos, disolventes de amidas, disolventes de cetonas, disolventes de sulfóxidos, o agua, y se puede utilizar una mezcla de dos o más de estos. Entre estos, se prefieren tetrahydrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Como agentes de condensación, se pueden mencionar 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio y similares, y se puede añadir también a la anterior una amina terciaria tal como 1-hidroxibenzotriazol y/o N-etildiisopropilamina.

En otro método, se puede producir también el derivado de piridina-2-carboxamida (1aN) o (1cN) convirtiendo el derivado del ácido piridina-2-carboxílico (7) o (9) en un cloruro de ácido, y añadiendo a continuación una amina primaria o secundaria de la anterior en un disolvente. Para mencionar un ejemplo específico de la reacción, se añade cloruro de tionilo en exceso al derivado del ácido piridina-2-carboxílico (7) o (9) a temperatura ambiente. Es preferible que una cantidad muy pequeña de dimetilformamida esté presente de manera simultánea, y en el caso de utilizar un disolvente, se utiliza preferiblemente cloruro de metileno, cloroformo o similares. Concentrando esta mezcla, diluyendo posteriormente con un disolvente, y añadiendo una cantidad equivalente en exceso de amina, se puede producir el derivado de piridina-2-carboxamida (1aN) o (1cN). El disolvente es preferiblemente tetrahydrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida o similar, y en este momento, puede estar presente como una base una amina terciaria tal como trietilamina, o una amina aromática tal como piridina. Además, la amina (HNR^1R^2) utilizada en el método descrito anteriormente puede ser un compuesto conocido, o puede producirse mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia.

7) Método para producir derivados de piridina (1b) o (1c)

Con respecto a los derivados de piridina de la presente invención, el compuesto de sulfinilo (1b) o el compuesto de sulfonilo (1c) se pueden producir oxidando un compuesto de sulfuro (1a) con un agente oxidante en un disolvente como sigue.



en la Ar_1 , Ar_2 , R^3 e Y son análogos a los descritos anteriormente.

La temperatura de reacción es normalmente está normalmente entre -20 y 150°C , y preferiblemente entre 0 y 50°C , y el tiempo de reacción está normalmente entre $0,5$ horas y 3 días.

El disolvente se puede ilustrar mediante un disolvente de alcohol, un disolvente de éter, un disolvente de halógeno, un disolvente aromático, un disolvente de ácido carboxílico, un disolvente de nitrilo, un disolvente de amida, un disolvente de cetona, un disolvente de sulfóxido, o agua, y se puede utilizar una mezcla de dos o más de estos. Entre estos, se prefieren cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, ácido acético y similares.

Como agentes oxidantes, se pueden mencionar peróxido de hidrógeno, compuestos perácidos orgánicos (por ejemplo, ácido peracético, ácido metacloroperbenzoico), metaperyodatos (por ejemplo, metaperyodato de sodio), nitrato de acilo, tetraóxido de dinitrógeno, halógenos, compuestos de N-halógeno (por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida), hidroperóxidos (por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo), diacetato de yodobenceno, dicloruro de yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, oxígeno singlete, ozono, óxido de selenio, ácido selénico, y similares.

Para mencionar un ejemplo específico de la reacción, se puede producir el compuesto de sulfinilo (1b) añadiendo un compuesto de sulfuro (1a) y una cantidad de 1 a 2 equivalentes de ácido metacloroperbenzoico o peryodato de sodio en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahydrofurano-agua o metanol, y tratar la mezcla a 0 a 100°C durante aproximadamente 1 hora a 2 días. De forma alternativa, se puede producir el compuesto de sulfonilo (1c) haciendo reaccionar el compuesto de sulfuro (1a) con una cantidad de 2 a 5 equivalentes de un agente oxidante (por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico, peryodato de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno-molibdato de amonio, etc.) en cloruro de metileno, tetrahydrofurano-agua, ácido fórmico o metanol a 0 a 100°C durante

aproximadamente 1 h a 3 días.

Además, en el caso de producir un sulfóxido ópticamente activo (1b), se puede usar tetraisopropóxido/tartrato de dietilo ópticamente puro/hidroperóxido de t-butilo, tetraisopropóxido de titanio/tartrato de dietilo ópticamente puro/ácido peracético, o similares como el agente oxidante.

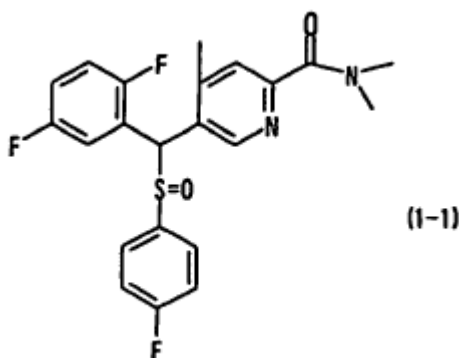
Con respecto a los métodos para producir los derivados de piridina (1) del compuesto de la presente invención ilustrado en lo anterior, puede ser algunas veces necesario proteger dicho sustituyente como un átomo de nitrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y en este caso, se puede utilizar un grupo protector conocido comúnmente que pueda eliminarse de forma adecuada. Dicho grupo protector se puede eliminar, cuando sea necesario, mediante un método general que es conocido en el campo de la química sintética orgánica.

Además, con respecto a Y (-NR¹R²) del derivado de piridina (1) del compuesto de la presente invención, en el caso donde el grupo R1 y/o R2 es un átomo de hidrógeno, es posible una modificación estructural adicional. Por ejemplo, en el caso de la carboxamida (R1, R2 = H), esta se puede convertir en N-(hidroximetil) carboxamida (R1=H, R2=CH₂OH) haciéndola reaccionar con una disolución acuosa de formaldehído y una disolución acuosa de hidróxido de sodio en etilenglicol dimetil éter.

También, en el caso de tener uno o grupos funcionales plurales entre los grupos R¹ y/o R², es también posible una modificación estructural adicional. Por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo hidroxilo entre los grupos R¹ y/o R² puede convertirse en un grupo tal como un éster, carbamato o halógeno, mediante métodos conocidos. Además, dicho grupo puede convertirse en un grupo tal como alcoxi, amina o sulfuro. Dicha conversión es también posible para diversos grupos funcionales diferentes que un grupo hidroxilo, y se puede llevar a cabo la conversión utilizando técnicas conocidas. Los reactivos, disolventes y condiciones de reacción utilizados en estos métodos de conversión pueden ser aquellos bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención inhibió fuertemente la producción/secreción de una proteína β-amiloide *in vitro*. Además, el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención inhibió también la producción/secreción de una proteína β-amiloide *in vivo* tras administración oral. Con respecto a estos resultados, se cree que el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención de la proteína es extremadamente útil como fármaco profiláctico y terapéutico para las enfermedades producidas por la producción/secreción anómala de la proteína β-amiloide, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con la deposición amiloide.

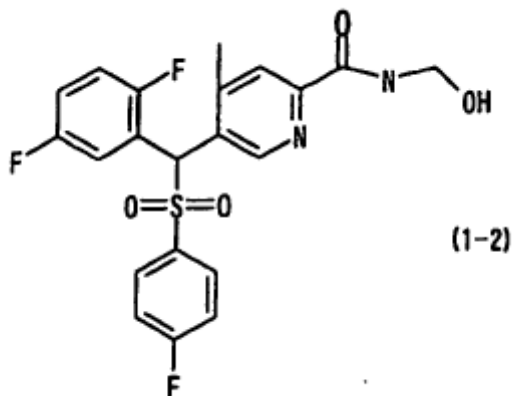
En particular, un compuesto representado por la siguientes fórmula (1-1), donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,5-difluorofenilo, Ar₂ es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO-, Y es un grupo dimetilamino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo.



Concretamente, se ha reconocido que la 5-[(2,5-difluoro fenil)[(4-fluorofenil)sulfinil]metil]-N,N,4-trimetilpiridina-2-carboxamida tiene una diferencia suficiente entre las dosis que presenta un efecto mediante la administración oral y la dosis que induce una acción inmunosupresora mediante la administración repetida, y se consideró que era un compuesto que tenía una excelente calidad como un producto farmacéutico.

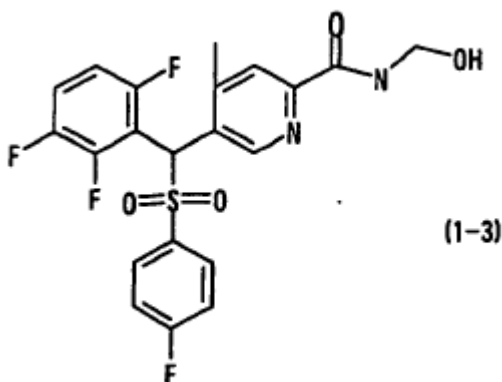
También se observó un efecto similar al del compuesto (1-1) mediante la administración oral de los siguientes compuestos (1-2), (1-3), (1-4), (1-5) que se consideraron que tenían una elevada calidad como productos farmacéuticos:

un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-2), donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,5-difluorofenilo, Ar₂ es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO₂-, Y es un grupo (hidroximetil)amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:



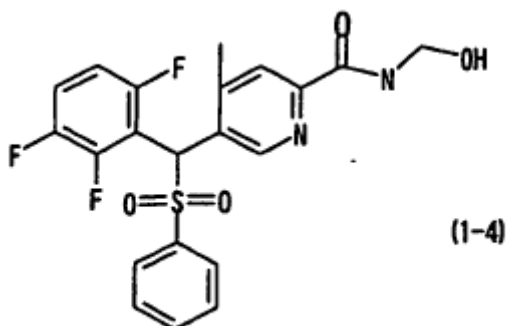
concretamente, 5-[(2,5-difluorofenil) [(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida:

- 5 un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1-3), donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO₂-, Y es un grupo (hidroximetil)amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:



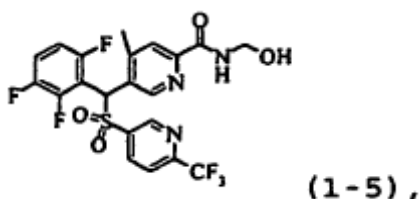
concretamente, 5-[[4-fluorofenil)sulfonyl](2,3,6-trifluorofenil)metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida;

- 10 un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-4), donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo fenilo, X es -SO₂-, Y es un grupo (hidroximetil)amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:



15 concretamente, N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[(fenilsulfonyl)(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida, y

- 20 un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-5), donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, X es -SO₂-, Y es un grupo (hidroximetil)amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:



concretamente, N-(hidroximetil)-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida.

5 En el caso de utilizar el compuesto de la presente invención como un medicamento para seres humanos, la dosificación para un adulto está en el intervalo de 1 mg a 1 g, preferiblemente de 10 mg a 300 mg, por día. Además, la dosificación para uso animal puede variar a fines de la administración (tratamiento o prevención), el tipo o el tamaño del animal que se va a tratar, el tipo del patógeno infeccioso, o la gravedad de la dolencia, pero la dosificación diaria está generalmente en el intervalo de 0,1 mg a 200 mg, preferiblemente de 0,5 mg a 100 mg, por kg del peso corporal del animal. Esta dosificación diaria se administra una vez al día, o dividida en 2 a 4 veces. También, si es necesario, la dosificación diaria puede exceder las cantidades anteriormente mencionadas.

15 Se puede preparar una composición farmacéutica que contenga el compuesto de la presente invención seleccionando una formulación adecuada de acuerdo con el método de administración, y utilizando métodos preparativos para las diversas formulaciones que se utilizan comúnmente. Como forma de dosificación de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención como agente principal, se pueden mencionar como formulaciones orales, por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas y similares

20 Para una preparación inyectable, se pueden usar de forma opcional en la formulación, estabilizantes, conservantes o auxiliares de la disolución, y se puede insertar una disolución que puede contener estos adyuvantes en un recipiente, y a continuación someterse a criocongelación o similar de tal manera que se forme en una formulación sólida, que se utilizará como formulación "preparada para el uso". En un recipiente puede estar contenida una única dosis, o pueden estar contenidas en un recipiente múltiples dosis.

Como formulaciones externas, se pueden mencionar líquidos, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, lociones, pulverizaciones, parches y similares.

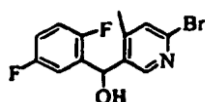
30 Se pueden formular formulaciones sólidas combinando el compuesto de la presente invención y seleccionarse de forma opcional aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como rellenos, agentes de volumen, aglutinantes, desintegrantes, auxiliares de la disolución, agentes humectantes, lubricantes y similares.

35 Como formulaciones líquidas, se pueden mencionar soluciones, suspensiones, emulsiones y similares, y pueden contener como aditivos agentes suspensores, agentes emulsionantes y similares.

Ejemplos

40 A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se va a describir específicamente mediante los ejemplos 15, 22, 32, 39, 85, 101, 105, 106, 117 y 118, pero no se pretende que el alcance de la invención quede limitado a los ejemplos siguientes. Los Ejemplos 10 a 12, 20, 25, 26, 31, 33, 34, 37 a 39, 102 a 104 y 114 a 116 deben entenderse como ejemplos de referencia de la presente invención. Además, en los ejemplos siguientes, si no se proporciona información sobre el isómero E o el isómero Z, el compuesto obtenido es uno cualquiera del isómero E o el isómero Z,

45 Ejemplo de referencia 1: (6-bromo-4-metilpiridin-3-il) (2,5 -difluorofenil)metanol

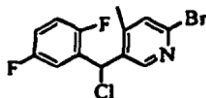


50 En una atmósfera de argón, una disolución de n-butillitio (1,60 M, 8,22 ml 13,2 mmol) en hexano se agregó a una disolución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (3,00 g, 12,0 mmol) en dietil éter (120 ml) a -78°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió 2,5-difluorobenzaldehído (1,34 ml, 12,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a temperatura ambiente. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 4: 1 se concentró a

presión reducida, para obtener el compuesto del título (1,26 g, 4,01 mmol, 34%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,27 (3H, s), 2,53 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,95-7,06 (2H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,29 (1H, s), 8,36 (1H, s). MS m/z: 314, 316 (M⁺+H).

5 Ejemplo de referencia 2:

2-Bromo-5-[cloro (2,5-difluorofenil)metil]-4-metilpiridina

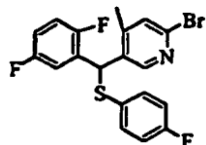


10 A una disolución de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il) (2,5-difluorofenil)metanol (9,42 g, 30,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en cloruro de metileno (150 ml), se añadieron cloruro de tionilo (21,9 ml, 300 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,232 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,82 g, 29,5 mmol, 98%) en forma de un sólido de color marrón.

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36 (3H, s), 6,42 (1H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,33 (1H, s), 8,31 (1H, s). MS m/z: 332, 334 (M⁺+H).

20

Ejemplo 10: 2-Bromo-5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina



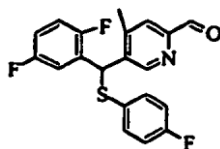
25 A una disolución de 2-bromo-5-[cloro(2,5-difluorofenil)metil]-4-metilpiridina (6,44 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron 4-fluorobencenotiol (2,06 ml, 19,4 mmol), y a continuación, carbonato de potasio (2,94 g, 21,3 mmol) en una atmósfera de argón, a 0° C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó a continuación con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 30: 1 se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (8,20 g, 19,3 mmol, 100%) en forma de un sólido de color marrón claro.

30

35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,28 (3H, s), 5,72 (1H, s), 6,91-6,98 (4H, m), 7,27-7,34 (3H, m), 7,28 (1H, s), 8,43 (1H, s).

MS m/z: 424, 426 (M⁺+H).

Ejemplo 11: 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina-2-carbaldehído



40

45 En una atmósfera de argón, una disolución de n-butilitio (1,54 M, 22,3 ml 34,4 mmol) se añadió a una disolución de 2-bromo-5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina (8,10 g, 19,1 mmol) en tolueno (200 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió N,N-dimetilformamida (1,63 ml, 21,0 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió agua a la misma temperatura, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, y a continuación, con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 10: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de dietil éter y hexano, y a continuación se recogieron mediante por filtración, para obtener de esta forma el compuesto del título (4,27 g, 11,4 mmol, 60%) en forma de un sólido de color blanco.

50

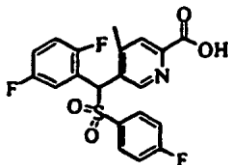
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,39 (3H, s), 5,83 (1H, s), 6,92-7,00 (4H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,37-7,43 (1H, m),

7,73 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,03 (1H, s).
MS m/z: 374 ($M^+ + H$).

Ejemplo 12:

5

Ácido 5-[(2,5-difluorofenil) [(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico

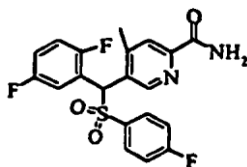


- 10 Peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (10 ml) se añadió a una disolución de 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina-2-carbaldehído (4,22 g, 11,3 mmol) en ácido fórmico (100 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el sólido precipitado de esta forma se recogió por filtración y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno, y la disolución se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N. A continuación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y hexano, y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (4,34 g, 10,3 mmol, 91%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,30 (3H, s), 5,97 (1H, s), 6,91-6,99 (1H, m), 7,03-7,10 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,4Hz), 7,68-7,78 (3H, m), 8,02 (1H, s), 9,23 (1H, s).
- 20 IR (ATR) cm⁻¹: 3361, 1763, 1593, 1493, 1402, 1288, 1236, 1149. Anál. Calc. para C₂₀H₁₄F₃NO₄S: C, 57,01; H, 3,35; F, 13,53; N, 3,32; S, 7,61. Encontrado: C, 56,87; H, 3,23; F, 13,54; N, 3,39; S, 7,86.
MS m/z: 422 ($M^+ + H$).

Ejemplo 15:

25

5-[(2,5-Difluorofenil) [(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida

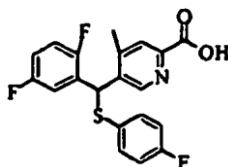


- 30 A una disolución del ácido 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)sulfonyl]metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico (211 mg, 0,50 mmol) obtenido en el Ejemplo 12 en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (390 mg, 0,75 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (101 mg, 0,75 mmol), cloruro de amonio (54 mg, 1,00 mmol), y N-etildisopropilamina (0,348 ml, 2,00 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 7: 3 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y hexano, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (154 mg, 0,37 mmol, 73%) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 5,58 (1H, br s), 5,96 (1H, s), 6,91-6,99 (1H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 7,83 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 9,17 (1H, s).
- 40 IR (ATR) cm⁻¹: 3429, 3168, 1691, 1589, 1491, 1421, 1313, 1234, 1146, 1080.
Anál. Calc. para C₂₀H₁₅F₃N₂O₃S: C, 57,14; H, 3,60; F, 13,56; N, 6,66; S, 7,63. Encontrado: C, 56,96; H, 3,55; F, 13,76; N, 6,67; S, 7,82. MS m/z: 421 ($M^+ + H$).
- 45

Ejemplo 20:

50

Ácido 5-[(2,5-difluorofenil) [(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico

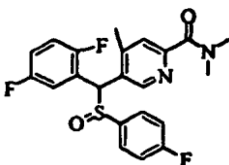


A una disolución de 2-bromo-5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tio]metil]-4-metilpiridina (1,39 g, 3,28 mmol) obtenido en el Ejemplo 10 en tolueno (60 ml), una disolución de n-butillitio (1,54 M, 2,55 ml 3,93 mmol) se añadió en una atmósfera de argón a -78°C. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se hizo burbujear dióxido de carbono a través de la mezcla. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas.

5 A continuación, se añadió a lo anterior ácido clorhídrico 0,1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con cloruro de metileno: metanol = 10: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol, dietil éter y hexano, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título

10 (815 mg, 2,09 mmol, 64%) en forma de un sólido de color blanco.
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,41 (3H, s), 5,83 (1H, s), 6,89-7,03 (4H, m), 7,27-7,44 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,67 (1H, s). MS m/z: 390 (M⁺+H).

15 Ejemplo 22: 5-[(2,5-Difluorofenil)[(4-fluorofenil)sulfini]metil]-N, N,4-trimetilpiridina-2-carboxamida

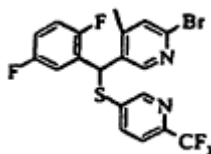


A una disolución del ácido 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)tiolmetil]-4-metilpiridina-2-carboxílico (307 mg, 0,79 mmol) obtenido en el Ejemplo 20 en cloruro de metileno (8 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (130 mg, 1,58 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (213 mg, 1,58 mmol), 4-metilmorfolina (0,347 ml, 3,15 mmol), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (302 mg, 1,58 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 1: 1 se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo resultante en cloruro de metileno (5 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (112 mg, 0,42 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en capa fina preparativa (desarrollada con hexano:acetato de etilo = 1: 2, y se eluyó con cloruro de metileno: metanol = 4: 1). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y hexano, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (78 mg, 0,18 mmol, 23%) en forma de un sólido de color blanco.

20
25
30
35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,03 (2H, s), 2,11 (1H, s), 3,14 (4H, s), 3,15 (2H, s), 5,31 (0,33 H, s), 5,37 (0,67 H) s), 6,87-7,13 (4H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,43 (0,67 H) s), 7,46 (0,33 H, s), 8,96 (0,67 H) s), 9,03 (0,33 H, s). IR (ATR) cm⁻¹: 1631, 1587, 1493, 1408, 1217, 1049.

Anál. Calc. para C₂₂H₁₉F₃N₂O₂S: C, 61,10; H, 4,43; F, 13,18; N, 6,48; S, 7,41. Encontrado: C, 60,83; H, 4,36; F, 13,43; N, 6,44; S, 7,42. MS m/z: 433 (M⁺+H).

40 Ejemplo 25: 2-Bromo-5-[(2,5-difluorofenil)[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina



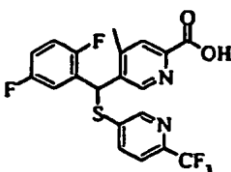
A una disolución de S-[6-(trifluorometil)piridin-3-il] ditiocarbonato de o-etilo (2,67 g, 10,0 mmol) en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 45 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se lavó con cloruro de metileno. Posteriormente, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, para obtener 6-(trifluorometil)piridin-3-tiol como un producto bruto.

50 A una disolución del (6-bromo-4-metilpiridin-3-il) (2,5-difluorofenil)metanol (3,14 g, 10,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en cloruro de metileno (50 ml), se añadieron cloruro de tionilo (7,29 ml, 100 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,50 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, posteriormente se añadió acetato de etilo al residuo, y agua y a continuación, se añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a 0° °C. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (45 ml), se añadieron

una disolución de 6-(trifluorometil)piridina-3-tiol en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a continuación, carbonato de potasio (1,52 g, 11,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción a 0°C, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 19: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de dietil éter y hexano, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (3,43 g, 7,22 mmol, 72%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36 (3H, s), 5,93 (1H, s), 6,97-7,09 (2H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), MS m/z: 475, 477 (M⁺+H).

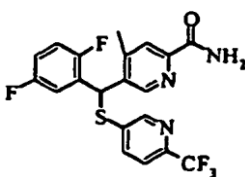
Ejemplo 26: Ácido 5-[(2,5-difluorofenil)][6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico



15 A una disolución de 2-bromo-5-[(2,5-difluorofenil)][6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina (3,43 g, 7,22 mmol) en tolueno (70 ml), se añadió una disolución de n-butilitio (1,54 M, 5,62 ml, 8,66 mmol) en una atmósfera de argón a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -40°C, y a continuación, se enfrió de nuevo a -78 °C, y se hizo burbujear dióxido de carbono en la misma. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación, se añadieron al residuo cloruro de metileno y agua. Después de separar la capa orgánica, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la capa acuosa, que se extrajo a continuación con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con cloruro de metileno: metanol = 100: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (862 mg, 1,96 mmol, 27%) en forma de un sólido de color blanco.

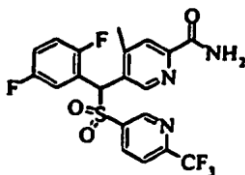
20 25 30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 6,04 (1H, s), 7,01-7,11 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 8,08 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,62 (1H, s). MS m/z: 441 (M⁺+H).

35 Ejemplo 31: 5-[(2,5-Difluorofenil)][6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida



40 A una disolución del ácido 5-[(2,5-difluorofenil)][6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico (176 mg, 0,40 mmol) obtenido en el Ejemplo 26 en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (312 mg, 0,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,60 mmol), cloruro de amonio (43 mg, 0,80 mmol), y N-etildiisopropilamina (0,279 ml, 1,60 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 2: 1 se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (168 mg, 0,38 mmol, 96%) en forma de un sólido de color blanco.

45 50 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 5,56 (1H, br s), 6,04 (1H, s), 6,98-7,09 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 7,75 (1H, brs), 8,06 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,59 (1H, s). MS m/z: 440 (M⁺+H).

Ejemplo 32: 5-[(2,5-Difluorofenil)[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida

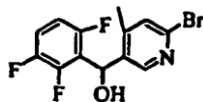
5 A una disolución de 5-[(2,5-difluorofenil)[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio]metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida (164 mg, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (4 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (215 mg, 0,81 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 4 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una
10 elución con cloruro de metileno: metanol = 100: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con etanol, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (109 mg, 0,23 mmol, 62%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,31 (3H, s), 5,59 (1H, br s), 6,03 (1H, s), 6,92-7,00 (1H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,82 (1H, br s), 8,05 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 8,98 (1H, d, J =
15 2,0Hz), 9,24 (1H, s).

IR (ATR) cm⁻¹: 3410, 1685, 1495, 1331, 1157, 1136, 1103, 1076. Anál. Calc. para C₂₀H₁₄F₅N₃O₃S: C, 50,96; H, 2,99; F, 20,15; N, 8,91; S, 6,80. Encontrado: C, 51,06; H, 2,94; F, 20,25; N, 8,94; S, 6,96. MS m/z: 472 (M⁺+H).

Ejemplo de referencia 3: (6-bromo-4-metilpiridin-3-il) (2,3,6-trifluorofenil)metanol

20



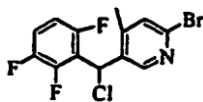
Una disolución de n-butilitio (1,54 M, 12,2 ml), 18,7 mmol) en hexano se agregó a una disolución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (4,27 g, 17,0 mmol) en dietil éter (200 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C. Después de agitar la
25 mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió a lo anterior 6-trifluorobenzaldehído (1,99 ml, 17,0 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió a la mezcla cloruro de amonio acuoso saturado a temperatura ambiente. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano: acetato de etilo =4:1 se concentró a presión reducida para
30 obtener el compuesto del título (4,60 g, 13,9 mmol, 81%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,25 (3H, s), 2,83 (1H, brs), 6,29 (1H, s), 6,84-6,92 (1H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 7,28 (1H, s), 8,53 (1H, s).

35 MS m/z: 332, 334 (M⁺+H).

Ejemplo de referencia 4: 2-Bromo-5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina

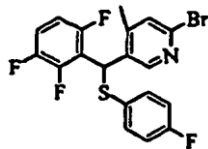
40



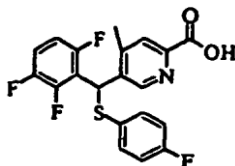
A una disolución de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)(2,3,6-trifluorofenil)metanol (4.60 g, 13,9 mmol) en cloruro de metileno (70 ml), se añadieron cloruro de tionilo (10,1 ml, 139 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,60 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo resultante, y continuación agua y a continuación se añadió a lo anterior hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a 0° C. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,65 g, 13,3 mmol, 96%) en forma de un sólido de color marrón claro.

45 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,25 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,86-6,93 (1H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,29 (1H, s), 8,80 (1H, s). MS m/z: 350, 352 (M⁺+H).

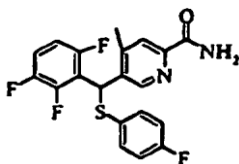
50

Ejemplo 33: 2-Bromo-5-[[4-(4-fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina

- 5 A una disolución de 2-bromo-5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (4,65 g, 13,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 ml), se añadieron 4-fluorobencenotiol (1,41 ml), y a continuación, carbonato de potasio (2,02 g, 14,6 mmol) en una atmósfera de argón a 0°C. y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción a 0°C, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 19:1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (5,17 g, 11,7 mmol, 88%) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,16 (3H, s), 5,67 (1H, s), 6,75-6,82 (1H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,01-7,11 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,33-7,39 (2H, m), 8,88 (1H, s).
- 15 MS m/z: 442, 444 (M⁺+H).

Ejemplo 34: Ácido 5-[[4-(4-fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico

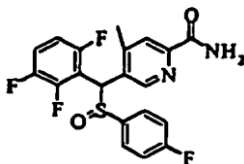
- 20 A una disolución de 2-bromo-5-[[4-(4-fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (2,65 g, 6,00 mmol) en tolueno (60 ml), se añadió una disolución de n-butilitio (1,54 M, 4,68 ml, 7,20 mmol) en una atmósfera de argón a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -40°C, y a continuación, se enfrió de nuevo a -78°C, y a continuación se hizo burbujear dióxido de carbono en la misma. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C, y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadieron al residuo cloroformo y ácido clorhídrico 1 N. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con cloruro de metileno: metanol = 10:1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de dietil éter y hexano, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (981 mg, 2,41 mmol, 40%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 3,47 (1H, brs), 5,74 (1H, s), 6,73-6,81 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,93 (1H, s), 9,12 (1H, s).
- 30 MS m/z: 408 (M⁺+H).

Ejemplo 37: 5-[[4-(4-Fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida

- 40 A una disolución del ácido 5-[[4-(4-fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxílico (407 mg, 1,00 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (781 mg, 1,50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (203 mg, 1,50 mmol), cloruro de amonio (107 mg, 2,00 mmol), y N-etildisopropilamina (0,697 ml, 4,00 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 2:1 se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (392 mg, 0,96 mmol, 96%) en forma de un sólido de color blanco.
- 50 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,25 (3H, s), 5,55 (1H, brs), 5,78 (1H, s), 6,75-6,83 (1H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,02-

7,12 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,84 (1H, br s), 7,96 (1H, s), 9,08 (1H, s). MS m/z: 407 (M⁺+H).

Ejemplo 38: 5-[[4-(4-Fluorofenil)sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida



5

A una disolución de 5-[[4-(4-fluorofenil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida (389 mg, 0,96 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (254 mg, 0,96 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 13 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en capa fina preparativa (desarrollada con hexano:acetato de etilo = 1: 2, y se eluyó con cloruro de metileno: metanol = 4: 1). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (78 mg, 0,18 mmol, 19%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36 (3H, s), 5,46 (1H, s), 5,60 (1H, br s), 6,74-6,82 (1H, m), 7,04-7,16 (3H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,85 (1H, br s), 8,05 (1H, s), 9,12 (1H, s).

10

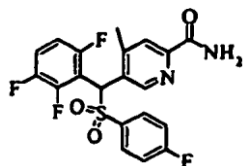
15

IR (ATR) cm⁻¹: 3446, 3209, 1689, 1587, 1495, 1412, 1342, 1230, 1043.

Anál. Calc. para C₂₀H₁₄F₄N₂O₂S: C, 56,87; H, 3,34; F, 17,99; N, 6,63; S, 7,59. Encontrado: C, 56,66; H, 3,38; F, 18,12; N, 6,63; S, 7,65. MS m/z: 423 (M⁺+H).

20

Ejemplo 39: 5-[[4-(4-Fluorofenil)sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida



25

A una disolución de 5-[[4-(4-fluorofenil)sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida (106 mg, 0,25 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (66 mg, 0,25 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 5 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en capa fina preparativa (desarrollada con hexano:acetato de etilo = 2: 3, y se eluyó con cloruro de metileno: metanol = 4: 1). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, y se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,15 mmol, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

30

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,14 (3H, s), 5,59 (1H, br s), 5,90 (1H, s), 6,82-6,90 (1H, m), 7,14-7,25 (3H, m), 7,73-7,79 (2H, m), 7,87 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 9,43 (1H, s).

35

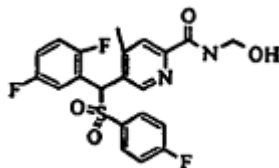
IR (ATR) cm⁻¹: 3396, 3167, 1687, 1587, 1496, 1419, 1296, 1234, 1144, 1078, 845, 816.

Anál. Calc. para C₂₀H₁₄F₄N₂O₃S: C, 54,79; H, 3,22; F, 17,33; N, 6,39; S, 7,31. Encontrado: C, 54,54; H, 3,26; F, 17,17; N, 6,37; S, 7,39. MS m/z: 439 (M⁺+H).

40

Ejemplo 85:

5-[(2,5-difluorofenil)[4-(4-fluorofenil)sulfinil]metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida



45

A una disolución de 5-[(2,5-difluorofenil)[4-(4-fluorofenil)sulfinil]metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida (744 mg, 1,84 mmol) obtenida en el Ejemplo 15 en etilenglicol dimetil éter (8 ml), se añadieron una disolución acuosa de formaldehído (37 %, 0,4 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 5% (1,6 ml) a 0° C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (80 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se disolvió en cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. Posteriormente, el filtrado se

50

concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (524 mg, 1,16 mmol, 63%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 3,06 (1H, br), 5,01 (2H, t, J = 6,8Hz), 5,96 (1H, s), 6,92-6,98 (1H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,8Hz), 7,67-7,73 (2H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,78-8,85 (1H, br), 9,17 (1H, s).

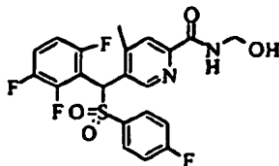
5 IR (ATR) cm⁻¹: 3405, 1683, 1589, 1511, 1492, 1236, 1147, 1035, 723, 593, 555, 522. Pf: 164-166°C.
MS m/z: 451 (M⁺+H).

Anál. Calc. para C₂₁H₁₇F₃N₂O₄S: C, 56,00; H, 3,80; F, 12,65; N, 6,22; S, 7,12.

Encontrado: C, 55,97; H, 3,80; F, 12,83; N, 6,12; S, 7,18.

10

Ejemplo 101: 5-[[4-(4-Fluorofenil)sulfonyl](2,3,6-trifluorofenil)metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida



15 A una disolución de 5-[[4-(4-fluorofenil)sulfonyl](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina-2-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol) obtenida en el Ejemplo 39 en etilenglicol dimetil éter (3 ml), se añadieron una disolución acuosa de formaldehído (37 %, 0,1 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 5% (0,4 ml) a 0° C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (20 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo

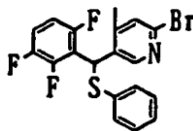
20 se disolvió en cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. Posteriormente, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 1: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (93 mg, 0,20 mmol, 58%) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,15 (3H, s), 3,04-3,09 (1H, m), 5,01 (2H, t, J = 7,2Hz), 5,89 (1H, s), 6,85-6,88 (1H, m), 7,15-7,23 (3H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,84-8,88 (1H, br), 9,43 (1H, s). IR (ATR) cm⁻¹: 3332, 1650, 1592, 1521, 1496, 1145, 1054, 817, 582. MS m/z: 469 (M⁺+H).

Anál. Calc. para C₂₁H₁₆F₄N₂O₄SO,5H₂O: C, 52,83; H, 3,59; F, 15,92; N, 6,72. Encontrado: C, 52,65; H, 3,56; F, 15,87; N, 5,81; S, 6,65.

30

Ejemplo 102: 2-Bromo-4-metil-5-[(feniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina

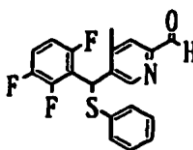


35 A una disolución de 2-bromo-5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (1,80 g, 5,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 4 en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadieron carbonato de potasio (1,21 g, 8,73 mmol) y bencenotiol (0,58 ml, 5,65 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción a 0° C, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó con agua y a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de

40 magnesio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano: acetato de etilo se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,05 g, 4,83 mmol, 94%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

45 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:2,17 (3H, s), 5,76 (1H, s), 6,76-6,82 (1H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 7,24-7,36 (6H, m), 8,90 (1H, s). MS m/z: 424 (M⁺+H).

Ejemplo 103: 4-Metil-5-[(feniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carbaldehido



50

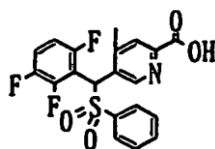
A una disolución de 2-bromo-4-metil-5-[(feniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina (2,00 g, 4,40 mmol) en tolueno (40 ml), una disolución de n-butillitio (1,58 M, 3,3 ml 5,28 mmol) se añadió en una atmósfera de argón a -75°C. La

mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40°C , y a continuación, se enfrió de nuevo a -75°C , y se añadió N,N-dimetilformamida (0,68 ml, 8,80 mmol). Tras finalizar la adición gota a gota, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C , y se añadió agua a la misma temperatura. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con

5 sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano: acetato de etilo se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,03 g, 2,76 mmol, 63%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

10 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,28 (3H, s), 5,88 (1H, s), 6,78-6,84 (1H, m), 7,04-7,12 (1H, m), 7,24-7,38 (5H, m), 7,70 (1H, s), 9,34 (1H, s), 10,06 (1H, s).
MS m/z: 374 (M^+ +H).

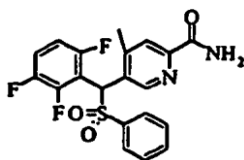
Ejemplo 104: Ácido 4-metil-5-[(fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxílico



15 A una disolución de 4-metil-5-[(feniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carbaldehído (1,00 g, 2,68 mmol) en ácido fórmico (10 ml), se añadió una disolución de peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C . Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado de esta forma se recogió por filtración, y se lavó con agua. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua y a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (0,99 g, 2,36 mmol, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-

20 ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,16 (3H, s), 5,91 (1H, s), 6,82-6,88 (1H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,72 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,99 (1H, s), 9,53 (1H, s).
MS m/z: 422 (M^+ +H).

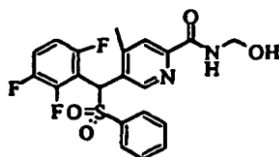
Ejemplo 105: 4-Metil-5-[(fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida



30 A una disolución de ácido 4-metil-5-[(fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxílico (300 mg, 0,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se añadieron (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (556 mg, 1,07 mmol), benzotriazol-1-ol (144 mg, 1,07 mmol), cloruro de amonio (76 mg, 1,42 mmol), y N-etildisopropilamina (0,5 ml, 2,85 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y a continuación se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (227 mg, 0,54 mmol, 76%) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (3H, s), 5,67 (1H, br s), 5,92 (1H, s), 6,82-6,88 (1H, m), 7,14-7,24 (1H, m), 7,50 (2H, t, J = 7,5Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,5Hz), 7,88 (1H, bs), 7,96 (1H, s), 9,45 (1H, s).
MS m/z: 421 (M^+ +H).

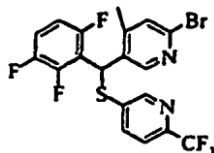
45 Ejemplo 106: N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[(fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida



50 A una disolución de 4-metil-5-[(fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida (215 mg, 0,51 mmol) en etilenglicol dimetil éter (6 ml), se añadieron una disolución acuosa de formaldehído (37 %, 0,2 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 5% (0,8 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (40 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura

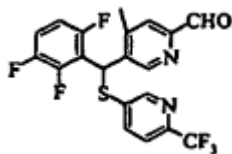
ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se disolvió en cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. Posteriormente, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 1: 2 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,20 mmol, 39%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 3,14-3,18 (1H, m), 5,01 (2H, t, J = 7,1Hz), 5,91 (1H, s), 6,80-6,90 (1H, m), 7,12-7,24 (1H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,61-7,78 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,88 (1H, br), 9,45 (1H, s). IR (ATR) cm⁻¹: 3382, 3334, 1654, 1494, 1149, 1054, 987, 723, 595, 555. MS m/z: 451 (M⁺+H).

Ejemplo 114: 2-Bromo-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina

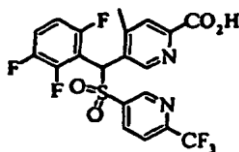


A una disolución de S-[6-(trifluorometil)piridin-3-il] ditiocarbonato de o-etilo (3,09 g, 11,6 mmol) en etanol (30 ml), se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (30 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se lavó con diclorometano. Posteriormente, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno, 2-bromo-5-[cloro (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (3,94 g, 11,2 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 4, y a continuación, carbonato de potasio (1,71 g, 12,4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción a 0° C, se separó la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó a continuación con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 9: 1 se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,76 g, 9,65 mmol, 86%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 5,87 (1H, s), 6,81-6,90 (1H, m), 7,08-7,18 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,85 (1H, s). MS m/z: 493, 495 (M⁺+H).

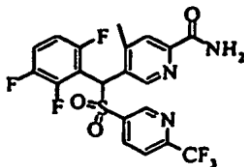
Ejemplo 115: 4-Metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carbaldehído



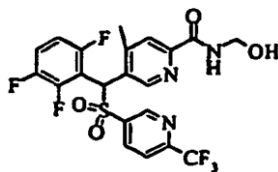
A una disolución de 2-bromo-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina (4,76 g, 9,65 mmol) en tolueno (100 ml), una disolución de n-butillitio (1,58 M, 6,72 ml, 10,6 mmol) se añadió en una atmósfera de argón a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -40°C, y a continuación, se enfrió de nuevo a -78 °C, y se añadió N,N-dimetilformamida (0,897 ml, 11,6 mmol). Tras finalizar la adición gota a gota, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C, y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. Posteriormente, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice, y la fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 5: 1 se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (2,52 g, 5,70 mmol, 59%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,35 (3H, s), 5,99 (1H, s), 6,83-6,91 (1H, m), 7,10-7,20 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,76 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0Hz), 9,29 (1H, s), 10,06 (1H, s). MS m/z: 443 (M⁺+H).

Ejemplo 116: Ácido 4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxílico

- 5 A una disolución de 4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carbaldehído (2,52 g, 5,70 mmol) en ácido fórmico (60 ml), se añadió una disolución de peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (6 ml) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y posteriormente diclorometano a lo anterior. Después de separar la capa orgánica, la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, y a continuación, con tiosulfato de sodio acuoso al 10%. La capa orgánica se
- 10 secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol, y a continuación se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (2,19 g, 4,47 mmol, 78%) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,26 (3H, s), 5,93 (1H, s), 6,85-6,93 (1H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,07 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,2Hz), 9,50 (1H, s).
- 15 MS m/z: 491 (M⁺+H).

Ejemplo 117: 4-Metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida

- 20 A una disolución del ácido 4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxílico (392 mg, 0,800 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (624 mg, 1,20mmol), benzotriazol-1-ol (162 mg, 1,20 mmol), cloruro de amonio (85,6 mg, 1,60 mmol), y N-etil-diisopropilamina (0,557 ml, 3,20 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.
- 25 Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, y la disolución se lavó con ácido clorhídrico 1 N, hidróxido sódico acuoso 1 N, cloruro de amonio saturado acuoso, y a continuación, con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 1: 1 se concentró a
- 30 presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (229 mg, 0,468 mmol, 58%) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, y a continuación se recogió por filtración, para obtener el compuesto del título (66 mg, 0,135 mmol, 17%) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 5,61 (1H, br s), 5,96 (1H, s), 6,85-6,93 (1H, m), 7,21-7,31 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,85 (1H, brs), 8,04 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,2Hz), 9,39 (1H, s). IR (ATR) cm⁻¹: 3462, 3159, 1701, 1595, 1495, 1329, 1192, 1163, 1140, 1107, 1078, 1018, 989. Pf: 237-238 °C. MS m/z: 490 (M⁺+H).
- 40 Anál. Calc. para C₂₀H₁₃F₆N₃O₃S: C, 49,08; H, 2,68; F, 23,29; N, 8,59; S, 6,55. Encontrado: C, 48,99; H, 2,70; F, 23,14; N, 8,60; S, 6,70.

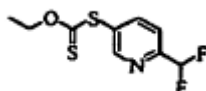
Ejemplo 118: N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida

- 45 A una disolución de 4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida (147 mg, 0,300 mmol) en etilenglicol dimetil éter (0,8 ml), se añadieron una disolución acuosa de formaldehído (37 %, 0,200 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (0,200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16
- 50 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, a continuación, el filtrado se

concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice. La fracción obtenida de una elución con hexano:acetato de etilo = 1: 1 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y dietil éter, y a continuación se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (113 mg, 0,218 mmol, 73%) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 3,10 (1H, t, J = 7,8Hz), 5,02 (2H, dd, J = 7,8, 6,4Hz), 5,95 (1H, s), 6,84-6,93 (1H, m), 7,21-7,31 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,02 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 8,86 (1H, t, J = 6,4Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,2Hz), 9,39 (1H, s). IR (ATR) cm⁻¹: 3249, 1655, 1541, 1496, 1333, 1186, 1161, 1105, 1078, 1043. Pf: 181-182°C.
MS m/z: 520 (M⁺+H).
- 10 Anál. Calc. para C₂₁H₁₅F₆N₃O₄ S: C, 48,56; H, 2,91; F, 21,95; N, 8,09; S, 6. 17. Encontrado: C, 48,48; H, 2,84; F, 21,67; N, 8,18; S, 6,39.

Ejemplo de referencia 20: S-[6-(difluorometil)piridin-3-il] O-etil ditiocarbonato



- 15 6-(Difluorometil)piridina-3-amina (305 mg, 2,12 mmol) se disolvió en metanol (4 ml), y se añadió una disolución de ácido clorhídrico (4 ml) a -5°C. Posteriormente, se añadió una disolución de nitrito de sodio (222 mg, 3,17 mmol) en agua (2 ml) gota a gota a lo anterior, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a una disolución de ditiocarbonato de o-etil potasio (678 mg, 4,23 mmol) en agua (4 ml) a 60°C, posteriormente, la temperatura de reacción se calentó hasta 80°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se recogió por separación. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó posteriormente con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (desarrollada con hexano:acetato de etilo = 19: 1), para obtener el compuesto del título (156 mg, 0,626 mmol, 30%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,64 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,67 (1H, t, J = 7,1Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,1, 2,2Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,2 Hz),

- 30 (Ejemplo de ensayo 1) Un sistema de cribado que utiliza células para identificar un material que inhibe la producción/secreción de proteína β-amiloide.

La actividad del compuesto que inhibe la producción de proteína β-amiloide se midió en células E35 preparadas mediante la introducción del gen APP751, un gen de la proteína precursora de la proteína β-amiloide de tipo natural, en células de glioma humano (células H4), mediante la cuantificación de la cantidad de proteína β-amiloide (Aβ) secretada al medio de cultivo mediante un método de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) de tipo "sándwich".

Esto es, las células E35 inoculadas en una placa de 96 pocillos se cultivaron en una incubadora a 37° C que se mantuvo en equilibrio con dióxido de carbono al 5%, utilizando como medio de cultivo medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero de feto de ternera al 10% inactivado. 24 horas después de la inoculación, se añadió un compuesto de ensayo disuelto en una disolución de DMSO. La disolución del compuesto de ensayo en DMSO se preparó a una concentración de 2.000 veces la concentración final, de forma que la concentración de DMSO en el medio de cultivo fuera del 0,05 %. Tras cultivar durante 24 horas más, se recuperó el sobrenadante del cultivo, que se añadió a una placa de 96 pocillos para ELISA donde un anticuerpo monoclonal dirigido contra Aβ, 25-1, se había dispuesto en fase sólida. La placa se incubó a 4°C de 16 a 20 horas. La placa se lavó con una disolución de tampón fosfato (pH 7,4), y a continuación se añadió a lo anterior un anticuerpo monoclonal biotinilado dirigido contra Aβ, MA32-40, . La placa se dejó reposar a 4 °C durante 2 horas. La placa se volvió a lavar con una disolución de tampón fosfato, y a continuación se añadió fosfatasa alcalina conjugada con estreptavidina para conjugar la agregó estreptavidina con la biotina. Posteriormente, la placa se lavó con disolución de tampón fosfato, A esto se añadió Blue Phos (Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.). Después de la incubar la placa el tiempo adecuado, la reacción se interrumpió por adición de un ácido, y se midió la absorbancia de cada pocillo. La cantidad de Aβ contenido en el sobrenadante del cultivo se determinó a partir de una curva de calibración que se preparó por separado, y la cantidad se comparó con el de las células de control a las que no se había añadido compuesto. De esta manera, se calculó la concentración para la que se inhibía el 50% de la producción de Aβ (valor de la CE₅₀). Además, el anticuerpo 25-1 y el anticuerpo MA32-40 utilizados en ELISA fueron anticuerpos monoclonales de ratón derivados de líneas celulares clonales de hibridoma. Cada una de estas últimas se produjo y se seleccionó de acuerdo con un método normalizado que utiliza Aβ25-35 y Aβ 1-8 como antígenos, respectivamente, y que reconocen específicamente sus respectivos antígenos.

60 La concentración citotóxica se determinó mediante el siguiente ensayo. Las células H4 se cultivaron en una placa de 96 pocillos hasta que las células se volvieron semiconfluentes, el compuesto de ensayo se añadió a lo anterior, y se

5 continuó con el cultivo. Tras 72 horas, se determinó el número de células vivas con azul Alamar (Biosource, Inc.) para desarrollar color, y determinar la concentración de colorante. La concentración a la cual el número de células vivas no superó el 0% de las células de control que no contenían el compuesto se denominó concentración citotóxica. Cualquier compuesto que muestra una diferencia en la concentración citotóxica para CE₅₀, se reconoció como un compuesto que tenía actividad inhibitora de la producción de proteína β-amiloide.

10 Los resultados de la evaluación realizada para el compuesto (1) de la presente invención de acuerdo con el método de ensayo anterior se muestran en la Tabla 1. La puntuación indica +++++ para el caso en que CE₅₀ era 5 nM o inferior; +++ para el caso en que CE₅₀ era de 5 a 50 nM; ++ para el caso en que CE₅₀ era de 50 a 500 nM; y + en el caso de que CE₅₀ era de 500 nm a 5 μM.

15 Un compuesto de control conocido por tener una actividad inhibitora de la secreción de proteína β-amiloide, LY ((N)-((S)-2-hidroxi-3-metil-butiril)-1-(L-alaninil)-(S)-1-amino-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona), se sintetizó con los métodos descritos en los documentos de patente 3 a 5 citados en la presente memoria descriptiva.

[Tabla 1]

Ejemplo de ensayo nº	Actividad inhibitora de la producción de A (CE ₅₀)
4	++++
5	++
9	++++
13	++++
14	++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++
19	+
21	+++
22	+
24	+++
28A,	+
28B,	+
30	++++
32	+++
36A,	+++
36B,	+
38	+++
39	++++
43	+++
47	+++
55	++
59	+++
63	++++
67	++++
71	+++

Ejemplo de ensayo nº	Actividad inhibidora de la producción de A (CE ₅₀)
73	++++
74	++++
75	++++
76	+
77	+
78	+++
79	++
83	++++
84	++++
85	++++
94	++++
101	++++
105	++++
106	++++
117	++++
118	++++
120	++++
123	++++
124	+++
Compuesto de referencia LY	+++

(Ejemplo de ensayo 2) Evaluación de la acción inhibidora de la producción de proteína β -amiloide y acción inmunosupresora *in vivo*

5 (Método experimental)

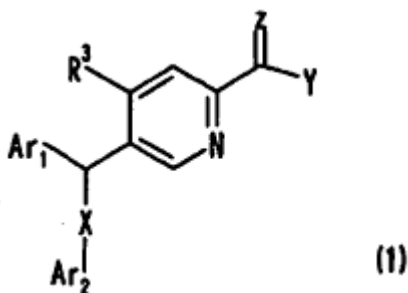
Como ejemplo del compuesto (1), Los compuestos descritos en el Ejemplo 22, Ejemplo 85, Ejemplo 101, Ejemplo 106 o Ejemplo 118 (respectivamente, compuesto representado por la fórmula (1-1) anterior, (1-2), (1-3), (1-4) o (1-5), que se van a referir a partir de ahora en el presente documento y de forma respectiva al compuesto (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) o (1-5)), o al compuesto de control LY, se suspendió en una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5%, y la suspensión se administró por vía oral en una sola dosis a ratas macho SD (alrededor de 5 semanas de edad). Para el grupo control con disolvente, se administró una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5%. 3 horas después de la administración, se extirpó el encéfalo, y se recogió el cerebro. El cerebro se homogeneizó con una disolución acuosa de ácido fórmico al 42%, y se centrifugó a 100.000 x g durante 60 minutos. El sobrenadante resultante se neutralizó con Tris 1 M, y la concentración de A β en dichas muestras se determinó mediante el método de ELISA tipo sándwich tal como se ha descrito en el Ejemplo de ensayo 1. Adicionalmente, el compuesto (1-1) (1-5) o el compuesto de control LY se administró por vía oral a ratas macho SD repetidamente durante 7 días, y las ratas se sometieron a exámenes histopatológicos y serológicos, a fin de evaluar el efecto inmunosupresor del compuesto.

20 (Resultados)

Con respecto al compuesto (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) y (1-5), se reconocieron diferencias suficientes entre la dosis que mostraba una disminución estadísticamente significativa en la cantidad intracerebral de A β , y la dosis que mostraba un efecto inmunosupresor. Por otra parte, para el compuesto de control LY, no se reconoció diferencia suficiente entre la dosis eficaz y la dosis que presentaba toxicidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1):



5

donde:

- 10 Z es un átomo de oxígeno; y
 R³ es un grupo metilo; y donde cualquiera de
 Ar¹ es un grupo 2,5-difluorofenilo; Ar² es un grupo 4-fluorofenilo;
 X representa -SO₂-; y
 Y es un grupo dimetilamino; o
 Ar¹ es un grupo 2,5-difluorofenilo o un grupo 2,3,6-trifluorofenilo;
 15 Ar² es un grupo fenilo; un grupo 4-fluorofenilo, o un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo; X representa -SO₂-; y
 Y es un grupo (hidroximetil)amino o un grupo amino;

o una sal de los mismos, o un solvato del compuesto o la sal.

20 2. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)sulfinil]metil]-N,N,4-trimetilpiridina-2-carboxamida, una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

25 3. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar¹ es un grupo 2,5-difluorofenilo; Ar² es un grupo 4-fluorofenilo; X es -SO₂-; Y es un grupo (hidroximetil)amino; Z es un átomo de oxígeno; y R₃ es un grupo metilo.

30 4. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[(2,5-difluorofenil)[(4-fluorofenil)sulfinil]metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida, una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

35 5. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar¹ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo; Ar² es un grupo 4-fluorofenilo; X es -SO₂-; Y es un grupo (hidroximetil)amino; Z es un átomo de oxígeno; y R₃ es un grupo metilo.

6. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[[4-fluorofenil)sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida, una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

40 7. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar¹ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo; Ar² es un grupo fenilo; X es -SO₂-; Y es un grupo (hidroximetil)amino; Z es un átomo de oxígeno; y R₃ es un grupo metilo.

45 8. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-ilo]sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida, una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

50 9. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar¹ es un grupo 3,6-trifluorofenilo; Ar² es un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo; X es -SO₂-; Y es un grupo (hidroximetil)amino; Z es un átomo de oxígeno; y R₃ es un grupo metilo.

55 10. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-ilo]sulfinil](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-2-carboxamida, una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

11. Un medicamento que comprende el compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como principio activo.
- 5 12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por la producción y/o secreción anormal de la proteína β -amiloide.
13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad ocasionada por la producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.
- 10 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. El compuesto, la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.
16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por la producción y/o secreción anormal de la proteína β -amiloide.
- 20 17. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 16, donde la enfermedad ocasionada por la producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.