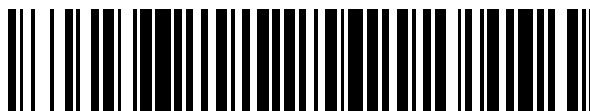


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 206**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2007 E 10163730 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2233480**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

03.11.2006 US 864303 P

03.11.2006 US 864247 P

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

18.09.2013

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

MCCOULL, WILLIAM;

SCOTT, JAMES STEWART;

WHITTAMORE, PAUL ROBERT OWEN y

PACKER, MARTIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 423 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

La presente invención se refiere a compuestos químicos o a sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos poseen actividad inhibitoria de la enzima humana 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β HSD1) y, por consiguiente, tienen valor en el tratamiento de estados de enfermedad, y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, como un hombre. La invención se refiere también a su uso en la fabricación de medicamentos destinados a inhibir la enzima 11 β HSD1 en animales de sangre caliente tales como el ser humano.

Los glucocorticoides (cortisol en los seres humanos, corticosterona en roedores) son hormonas contrarreguladoras, es decir, se oponen a las acciones de la insulina (Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). Regulan la expresión de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y aumentan el suministro de sustrato liberando glicerol del tejido adiposo (mayor lipólisis) y aminoácidos de los músculos (menor síntesis de proteínas y mayor degradación de proteínas). Los glucocorticoides son también importantes en la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros capaces de conservar triglicéridos (Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). Esto puede ser crítico en estados de enfermedad en los que los glucocorticoides inducidos por "estrés" se asocian con obesidad central que en sí misma es un importante factor de riesgo de diabetes de tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85)

Se sabe bien ahora que la actividad de los glucocorticoides es controlada no simplemente por la secreción de cortisol sino también, a nivel de tejido, por la interconversión intracelular de cortisol activo y cortisona inactiva por parte de las 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasas, 11 β HSD1 (que activa la cortisona) y 11 β HSD2 (que inactiva el cortisol) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453). El hecho de que este mecanismo puede ser importante en los seres humanos se demostró inicialmente usando tratamiento con carbenoxolona (un fármaco antiúlceras que inhibe tanto la enzima 11 β HSD1 como la 2) que (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159) conduce a una mayor sensibilidad de la insulina, lo que indica que la enzima 11 β HSD1 puede estar regulando los efectos de la insulina al disminuir los niveles de tejido de glucocorticoides activos (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Clínicamente, el síndrome de Cushing está asociado con el exceso de cortisol, que a su vez está asociado con intolerancia a la glucosa, obesidad central (causada por estimulación de la diferenciación de pre-adipocitos en este depósito), dislipidemia e hipertensión. El síndrome de Cushing demuestra una serie de claros paralelos con el síndrome metabólico. Si bien el síndrome metabólico en general no está asociado con el exceso de niveles circulantes de cortisol (Jessop DS et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114), se esperaría que una actividad de la enzima 11 β HSD1 anormalmente alta dentro de los tejidos tuviera el mismo efecto. En hombres obesos, se demostró que a pesar de que tienen niveles de cortisol en plasma similares o inferiores que los controles delgados, la actividad de la enzima 11 β HSD1 en grasa subcutánea se potenció en gran medida (Rask E et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Además, la grasa central, asociada con el síndrome metabólico, expresa niveles mucho más altos de actividad de la enzima 11 β HSD1 que la grasa subcutánea (Bujalska IJ et al. 1997; Lancet 349, 1210-1213). Por lo tanto, parece haber una relación entre los glucocorticoides, la enzima 11 β HSD1 y el síndrome metabólico.

Los ratones con genes inactivados de 11 β HSD1 muestran una atenuación en la activación inducida por glucocorticoides de las enzimas gluconeogénicas en respuesta a niveles de glucosa en ayuno y plasma inferior en respuesta a estrés u obesidad (Kotelevtsev Y et al. 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929) indicando la utilidad de la inhibición de 11 β HSD1 en la reducción de glucosa en plasma y glucosa hepática en diabetes de tipo 2. Asimismo, estos ratones expresan un perfil de lipoproteínas antiaterogénico, con bajos triglicéridos, mayor colesterol HDL y mayores niveles de apo-lipoproteína AI. (Morton NM et al. 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). Este fenotipo se debe a una mayor expresión hepática de enzimas de catabolismo de grasa y PPAR α . Nuevamente, esto indica la utilidad de la inhibición de la enzima 11 β HSD1 en el tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico.

La demostración más convincente de una relación entre el síndrome metabólico y la enzima 11 β HSD1 proviene de estudios recientes de ratones transgénicos que sobrexpresan 11 β HSD1 (Masuzaki H et al. 2001; Science 294, 2166-2170). Cuando se expresa bajo el control de un promotor específico adiposo, los ratones transgénicos 11 β HSD1 tienen altos niveles adiposos de corticosterona, obesidad central, diabetes resistente a insulina, hiperlipidemia e hiperfagia. Lo que es más importante, los niveles en aumento de actividad de 11 β HSD1 en la grasa de estos ratones son similares a aquellos observados en sujetos obesos. La actividad de la enzima 11 β HSD1 hepática y los niveles de corticosterona en plasma fueron normales, no obstante, los niveles de corticosterona en la vena porta aumentaron al triple y se cree que esto se debe a los efectos metabólicos en el hígado.

En general, está ahora claro que el síndrome metabólico completo puede imitarse en ratones simplemente sobrexpresando 11 β HSD1 en grasa sola a niveles similares a aquellos en el hombre obeso.

La distribución de tejido de 11 β HSD1 es amplia y se superpone con aquella del receptor de glucocorticoides. Por consiguiente, la inhibición de la enzima 11 β HSD1 podría oponerse potencialmente a los efectos de los glucocorticoides en una serie de funciones fisiológicas/patológicas. La enzima 11 β HSD1 está presente en músculo esquelético humano y la oposición de los glucocorticoides a los efectos anabólicos de la insulina sobre el recambio de proteínas y metabolismo de glucosa están bien documentados (Whorwood CB et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). El músculo esquelético debe, por lo tanto, ser una diana importante para la terapia basada en 11 β HSD1.

Los glucocorticoides también disminuyen la secreción de insulina y esto podría exacerbar los efectos de la resistencia a insulina inducida por glucocorticoides. Los islotes pancreáticos expresan 11 β HSD1 y la carbenoxolona puede inhibir los efectos de 11-deshidrocorticosterona sobre la liberación de insulina (Davani B et al. 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Por lo tanto, en el tratamiento de la diabetes, los inhibidores de 11 β HSD1 pueden no solamente actuar a nivel del tejido sobre la resistencia a insulina sino que además pueden aumentar la secreción de insulina propiamente dicha.

El desarrollo esquelético y la función ósea están también regulados por la acción de los glucocorticoides. La enzima 11 β HSD1 está presente en osteoclastos y osteoblastos óseos humanos, y el tratamiento de voluntarios sanos con carbenoxolona demostró una reducción en los marcadores de resorción ósea sin ningún cambio en los marcadores de la formación ósea (Cooper MS et al 2000; Bone 27, 375-381). La inhibición de la actividad de la enzima 11 β HSD1 en los huesos podría utilizarse como mecanismo protector en el tratamiento de la osteoporosis.

Los glucocorticoides pueden también estar implicados en enfermedades del ojo tales como glaucoma. Se ha demostrado que la enzima 11 β HSD1 afecta la presión intraocular en el hombre, y se puede esperar que la inhibición de 11 β HSD1 alivie el aumento de presión intraocular asociada con glaucoma (Rauz S et al. 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

Parece haber una relación convincente entre la enzima 11 β HSD1 y el síndrome metabólico tanto en roedores como en seres humanos. Los datos indican que un fármaco que inhibe específicamente la enzima 11 β HSD1 en pacientes obesos con diabetes de tipo 2 disminuirá la glucemia reduciendo la gluconeogénesis hepática, disminuirá la obesidad central, mejorará el fenotipo de lipoproteína aterogénica, disminuirá la presión arterial y disminuirá la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo serán potenciados y la secreción de insulina de células beta del islote podrá también aumentar.

Actualmente, existen dos definiciones reconocidas principales de síndrome metabólico.

1) La Definición del Adult Treatment Panel (ATP III 2001 JMA) de síndrome metabólico indica que está presente si el paciente tiene tres o más de los siguientes síntomas:

30 Cintura que mide por lo menos 40 pulgadas (102 cm) en el hombre, 35 pulgadas (88 cm) en la mujer;

Niveles de triglicéridos séricos de por lo menos 150 mg/dl (1,69 mmol/l);

Niveles de colesterol HDL inferiores a 40 mg/dl (1,04 mmol/l) en el hombre, inferiores a 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en la mujer;

Presión arterial de por lo menos 135/80 mm Hg; y/o

35 Glucemia (glucosa sérica) de por lo menos 110 mg/dl (6,1 mmol/l).

2) La interconsulta con la OMS ha recomendado la siguiente definición que no implica relaciones causales y se indica como una definición de trabajo que se ha de mejorar en su debido momento: El paciente tiene por lo menos una de las siguientes condiciones: intolerancia a la glucosa, tolerancia a la glucosa reducida (IGT) o diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina; junto con dos o más de los siguientes:

40 Presión arterial elevada

Triglicéridos en plasma elevados

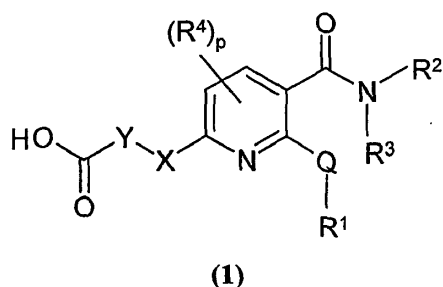
Obesidad central

Microalbuminuria

El documento WO2004/089896 describe derivados amídicos que son inhibidores de 11 β HSD1.

45 El documento WO2004/065351 describe derivados amídicos que son inhibidores de 11 β HSD1.

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, son inhibidores de eficaces de la enzima 11 β HSD1 y, por consiguiente, tienen valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con el síndrome metabólico. También hemos descubierto que los compuestos de la invención tienen mejores propiedades, que los convertirían en mejores candidatos para uso como productos farmacéuticos. Por ejemplo, en general los compuestos de la invención tienen buena biodisponibilidad oral a la vez que retienen la potencia. Por lo tanto, se esperaría que este grupo de compuestos proporcionara una exposición oral superior a una dosis menor y de ese modo sería particularmente adecuado para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección tratable mediante la inhibición de la enzima 11 β HSD1. Los compuestos de la invención pueden también tener potencia superior y/o propiedades físicas ventajosas y/o perfiles de toxicidad favorables y/o perfiles metabólicos favorables en comparación con otros inhibidores de 11 β HSD1 conocidos en la técnica. Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (1) para su uso como un medicamento para el tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión:



en la que:

15 Q es un enlace sencillo, -O-, -S- o -N(R¹⁵)- donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanilo C₂₋₃ o R¹⁵ y R¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros;

R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueno C₂₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵C(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R⁵)NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano); y

R⁵ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros] y los sustituyentes opcionales para heterociclilo y el grupo heterociclilo en heterociclil-alquilo C₁₋₃ se seleccionan adicionalmente entre R²¹, R²¹CO-R²¹S(O)_k (donde k es 0, 1 ó 2) y R²¹CH₂OC(O)- donde R²¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano y trifluorometilo; o cuando Q es un enlace, R¹ puede ser también hidrógeno;

30 R² se selecciona entre cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m-, y policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m- (donde los anillos cicloalquilo y policicloalquilo contienen opcionalmente 1 ó 2 átomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁶);

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ cicloalquilo C₃₋₅ y cicloalquilmetilo C₃₋₅;

35 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁷;

40 R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₂, ciano, alcoxi C₁₋₂ y trifluorometilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R⁹, R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)-, (R⁹)(R⁹)N-, R⁹S(O)_a- donde a es 0 a 2, R⁹OC(O)-, (R⁹)(R⁹)NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)N(R⁹)-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente condensados a un anillo fenilo, heteroarilo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente

5 contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluoromoxi, halo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino, N-alquilamino C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)amino, N-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_r-, alquil C₁₋₄-S(O)_r-alquilo C₁₋₄ (donde r es 0, 1 y 2)]; R⁹ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi y ciano;

R^{9'}, R^{9''} y R^{9'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi o ciano);

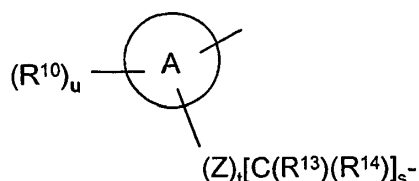
p es 0, 1 ó 2;

10 o bien X es -O(CH₂)_q-, -S(CH₂)_q- o -N(R¹²)(CH₂)_q- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃ y q es 0 ó 1; y

Y es:

15 1) un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇, un anillo fenileno, un grupo adamantdiilo, un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o -[C(R_x)(R_y)]_v- (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ e hidroxilo o R_x y R_y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ y v es 1, 2, 3, 4 ó 5) y cuando v es más que 1, el grupo -[C(R_x)(R_y)]_v- puede estar opcionalmente interrumpido por un grupo -O-, -S- o -N(R²⁰)-, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



20 en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y -(Z)_t[C(R¹³)(R¹⁴)]_s- está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 Z es -O-, -S- o -N(R¹⁶)- donde R¹⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃;

t es 0 ó 1 siempre que cuando s es 0, entonces t es 0;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, alquenoilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R¹¹CON(R¹¹), (R¹¹)(R¹¹)NC(O)-, R¹¹OC(O)- y (R¹¹)(R¹¹)NSO₂- (donde R¹¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano); y

30 R^{11'} y R^{11''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi o ciano) o R^{11'} y R^{11''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

u es 0, 1 ó 2;

35 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o R¹³ y R¹⁴ pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇; y

s es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 423 206 T3

Siempre que el compuesto no sea:

ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il} acético; o

ácido {(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otro aspecto se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento como se mencionó anteriormente de fórmula (I):

en la que:

Q es un enlace sencillo, -O-, -S- o -N(R¹⁵)- donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₂₋₃ o R¹⁵ y R¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros;

- 10 R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquenoilo C₂₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₃, heterocicilo o heterocicil-alquilo C₁₋₃ [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R⁵)NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y

R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R^{5'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros)]; o

cuando Q es un enlace, R¹ puede ser también hidrógeno;

- 20 R² se selecciona entre cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m- y policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁶);

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ cicloalquilo C₃₋₅ y cicloalquilmetilo C₃₋₅;

- 25 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁷;

R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₂, ciano, alcoxi C₁₋₂ y trifluorometilo;

- 30 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R⁹, R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)-, (R⁹)(R⁹)N-, R⁹S(O)_a- donde a es 0 a 2, R⁹OC(O)-, (R⁹)(R⁹)NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)N(R⁹)-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente condensados a un anillo fenilo, heteroarilo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre
- 35 alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluoromoxi, halo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino, N-alquilamino C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)amino, N-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_r-, alquil C₁₋₄-S(O)_r-alquilo C₁₋₄ (donde r es 0, 1 y 2)]; R⁹ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi y ciano;

- 40 R⁹, R^{9'} y R^{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi o ciano);

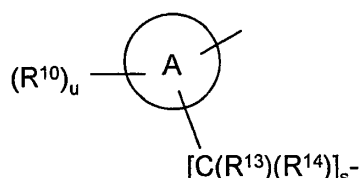
p es 0, 1 ó 2;

X es -O-, -S- o -N(R¹²)- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃;

Y es o bien:

1) un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇, un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o $-\text{[C(R}_x\text{)(R}_y\text{)]}_v-$ (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ e hidroxilo, o R_x y R_y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ y v es 1, 2, 3, 4 ó 5) y cuando v es más que 1, el grupo $-\text{[C(R}_x\text{)(R}_y\text{)]}_v-$ puede estar opcionalmente interrumpido por un grupo -O-, -S- o -N(R²⁰)-, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

10 el anillo A está unido al grupo piridina y $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_s-$ está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R¹¹CON(R¹¹), (R¹¹)(R¹¹)NC(O)-, R¹¹OC(O)- y (R¹¹)(R¹¹)NSO₂- (donde R¹¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano; y

R¹¹ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi o ciano) o R¹¹ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

20 u es 0, 1 ó 2;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o R¹³ y R¹⁴ pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇; y s es 0, 1 ó 2;

o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

25 En esta memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada, si bien las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" incluye propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas de la versión de cadena lineal sólo y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada, individuales, tales como "isopropilo" son específicas de la versión de cadena ramificada sólo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por consiguiente "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" incluiría 1-(alcoxi C₁₋₄)propilo, 2-(alcoxi C₁₋₄)etilo y 3-(alcoxi C₁₋₄)butilo. El término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Cuando los sustituyentes opcionales se eligen de "uno o más" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados.

35 Un anillo saturado de 4-7 miembros (por ejemplo formado entre R¹ y R¹⁵ o R⁵ y R⁵) y el átomo de nitrógeno al que están unidos) es un anillo monocíclico que contiene el átomo de nitrógeno como el único átomo de anillo.

40 "Heteroarilo", a menos que se especifique otra cosa, es un anillo monocíclico totalmente insaturado, anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales por lo menos 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique otra cosa, estar unidos por carbono. Un átomo de nitrógeno de anillo puede estar además oxidado para formar el correspondiente N-óxido. Los ejemplos y valores adecuados del término "heteroarilo" son tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y piridilo. Particularmente, "heteroarilo" se refiere a tienilo, furilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo o pirazolilo.

"Heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heterociclilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo

5 Un anillo policicloalquilo es un sistema de anillo en el cual o bien por lo menos 2 anillos están condensados entre sí o en el cual 2 anillos tienen un átomo de anillo en común (espiro). En particular, el anillo policicloalquilo tiene 2, 3 ó 4 anillos. Un ejemplo de un anillo policicloalquilo es adamantilo.

10 Un "sistema de anillo saturado mono, bicíclico o puente que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", a menos que se especifique otra cosa, contiene 4-14 átomos de anillo. Particularmente, un anillo mono contiene 4-7 átomos de anillo, un anillo bicíclico 6-14 átomos de anillo y un sistema de anillo puente 6-14 átomos de anillo. Los ejemplos de anillos mono incluyen piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los ejemplos de anillos bicíclicos incluyen decalin y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indeno.

Los sistemas de anillo puente son sistemas de anillo en los que hay dos o más enlaces comunes a dos o más anillos. Los ejemplos de sistemas de anillos puente incluyen 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptano y 7-azabicyclo(2,2,1)heptano, 1- y 2-adamantanilo.

15 Un "anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado" es, a menos que se especifique otra cosa, un anillo de 4-7 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y fenilo.

20 Un "anillo cicloalcdiilo C₃₋₇" es un anillo carbocíclico, monocíclico saturado. Es el di-radical del anillo cicloalcano. Adamantdiilo es el di-radical de un sistema de anillo adamantano. Fenileno es el di-radical del anillo benceno. En un aspecto particular, los radicales están en átomos de anillo diferentes.

Los ejemplos de "anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contienen 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" incluyen piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo.

25 Un "sistema de anillo heterocíclico mono-, bi- o espiro heterocíclico de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno de anillo que está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" es un sistema de anillo saturado que es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o un sistema de anillo que tiene 4 a 7 átomos de anillo.

30 Los ejemplos del "sistema de anillo heterocíclico mono-, bi- o espiro de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" incluyen piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

Los ejemplos de un "anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" incluyen piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

35 Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₄" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" incluyen metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 2-propoxietilo. Los ejemplos de "alquil C₁₋₄-S(O)_n en los que n es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de "alquil C₁₋₄-S(O)_q-alquilo C₁₋₄" donde q es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo, etilsulfonilo, metiltiométilo, etiltiométilo, metilsulfinilmétilo, etilsulfinilmétilo, mesilmétilo y etilsulfonilmétilo. Los ejemplos de "alcanoílo C₁₋₄" incluyen acetilo y propionilo. Los ejemplos de "N-(alquil C₁₋₄)amino" incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de "N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino" incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y N-etil-N-metilamino. Los ejemplos de "alqueno C₂₋₄" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "alquinilo C₂₋₄" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de "N-(alquil C₁₋₄)carbamoílo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamoílo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "cicloalquil C₃₋₇-alcalquilo C₁₋₃" incluyen ciclopropilmétilo, 2-ciclopropilmétilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmétilo y ciclohexilmétilo. Los ejemplos de "cicloalquil C₃₋₇-alcalqueno C₂₋₃" incluyen 2-ciclopropiletenilo, 2-ciclopentiletenilo y 2-ciclohexiletenilo. Los ejemplos de "cicloalquil C₃₋₇-alcalquinilo C₂₋₃" incluyen 2-ciclopropiletenilo, 2-ciclopentiletinilo y 2-ciclohexiletinilo.

Los ejemplos de "cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m" incluyen ciclopropilmétilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmétilo y ciclohexilmétilo. Los ejemplos de policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m incluyen norbornil bicyclo[2.2.2]octano(CH₂)_m, bicyclo[3.2.1]octano(CH₂)_m y 1- y 2-adamantanil(CH₂)_m.

50 Una sal farmacéuticamente aceptable, adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que sea suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo, con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la

invención que sea suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, terc-butilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

- 5 Algunos compuestos de la fórmula (1) pueden tener centros quirales y/o centros isómeros geométricos (isómeros E y Z) y se debe entender que la invención abarca todos esos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibitoria de la enzima 11 β HSD1.

La invención se refiere a cualquiera y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (1) que poseen actividad inhibitoria de la enzima 11 β HSD1.

- 10 También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (1) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que poseen actividad inhibitoria de la enzima 11 β HSD1.

Cuando se hace referencia general a las posiciones del anillo piridina, la posición 2 se refiere a la posición que está sustituida por el grupo -Q-R¹ y las otras posiciones se enumeran de manera acorde.

- 15 Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Dichos valores pueden usarse cuando resulte conveniente con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones del presente documento, para compuestos de fórmula (1):

20 En un aspecto, Q es un enlace sencillo, -O-, -S- o -N(R¹⁵)- donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₂₋₃, o R¹⁵ y R¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros y R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueno C₂₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R⁵)NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y

R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R^{5'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros)].

30 En un aspecto, Q es un enlace sencillo, -O-, -S- o -N(R¹⁵)- donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₂₋₃, o R¹⁵ y R¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros y R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueno C₂₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₃, fenilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R⁵)NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y

R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R^{5'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros)].

40 En un aspecto, Q es O, S o un enlace sencillo y R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueno C₂₋₃ o cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₃, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R⁵)NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R^{5'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros)].

50 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente para su uso en un método de tratamiento como se mencionó anteriormente, donde Q es un enlace sencillo.

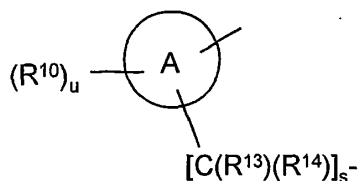
En otro aspecto, Q es -N(R¹⁵)-.

- En un aspecto, R¹⁵ es hidrógeno.
- En otro aspecto, R¹⁵ es alquilo C₁₋₃.
- En un aspecto, R¹⁵ es metilo.
- En un aspecto, Q es O.
- 5 En otro aspecto, Q es S.
- En un aspecto, R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n (en donde n es 0, 1, 2 ó 3).
- En otro aspecto, R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃.
- 10 En otro aspecto, R¹ es cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es cicloalquilo C₃₋₄.
- En otro aspecto, R¹ es cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- 15 En otro aspecto, R¹ es cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₂.
- En otro aspecto, R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es alquilo C₁₋₄.
- En otro aspecto, R¹ es propilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- 20 En otro aspecto, R¹ es propilo.
- En otro aspecto, R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃. En otro aspecto, R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- 25 En otro aspecto, R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es fenilo.
- 30 En otro aspecto, R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₃.
- En otro aspecto, R¹ es heteroarilo.
- En otro aspecto -Q-R¹ es hidrógeno.
- En un aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄.
- 35 En otro aspecto, R³ es hidrógeno, metilo o etilo.
- En otro aspecto, R³ es hidrógeno.

- En otro aspecto, R^3 es metilo.
- En otro aspecto, R^3 es etilo.
- En un aspecto, R^4 es metilo.
- En un aspecto, p es 0.
- 5 En un aspecto, p es 1 ó 2.
- En otro aspecto, p es 0 ó 1.
- En otro aspecto, p es 1.
- En otro aspecto, p es 2.
- En un aspecto, p es 1 y R^4 está en la posición 5.
- 10 En un aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{3-7}-(CH_2)_m-$, y policicloalquil $C_{6-12}-(CH_2)_m-$ (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6) como se definió anteriormente en este documento).
- En otro aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{3-7}-(CH_2)_m$ y policicloalquil $C_{6-12}-(CH_2)_m-$ (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6 , donde R^6 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo y trifluorometilo).
- 15 En otro aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-7} y policicloalquilo C_{6-12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^6 , donde R^6 se selecciona entre hidroxilo, halo y trifluorometilo).
- En un aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{5-7}-(CH_2)_m-$ y policicloalquil $C_{8-12}-(CH_2)_m-$ (donde los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.
- 20 En otro aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{5-7}-(CH_2)_m-$, bicicloalquil $C_{7-10}-(CH_2)_m-$ y tricicloalquil $C_{10}-(CH_2)_m-$ (donde los anillos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.
- Incluso en otro aspecto, R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{5-7}-(CH_2)_m-$, bicicloalquil $C_{7-10}-(CH_2)_m-$ y adamantilo (donde los anillos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.
- 25 En un aspecto, m es 0 ó 1.
- En otro aspecto, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono saturado de 5 ó 6 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o puente de 6-12 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o arilo, donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 .
- 30 En otro aspecto, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono saturado de 5 ó 6 miembros, bicíclico de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o arilo, donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 .
- 35 En otro aspecto, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono saturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 .
- 40 En un aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre hidroxilo, R^9O- , R^9CO- y $R^9C(O)O-$ donde R^9 es como se definió anteriormente en este documento.

- En un aspecto, R⁶ se selecciona independientemente entre hidroxilo, R⁹O-, R⁹CO- y R⁹C(O)O-donde R⁹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ o carboxi.
- En otro aspecto, R⁶ se selecciona independientemente entre R⁹CON(R^{9'})-, R⁹SO₂N(R^{9'})- y (R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})-; donde R⁹ es como se definió anteriormente en este documento.
- 5 En otro aspecto, R⁶ se selecciona independientemente entre R⁹CON(R^{9'})-, R⁹SO₂N(R^{9'})- y (R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})-; R⁹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ o carboxi; R^{9'}, R^{9''} y R^{9'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con alcoxi C₁₋₄ o carboxi).
- 10 En otro aspecto, R⁶ se selecciona independientemente entre (R^{9'})(R^{9''})NC(O)- y (R^{9'})(R^{9''})N-; donde R^{9'} y R^{9''} son como se han definido precedentemente en este documento.
- En otro aspecto, R⁶ se selecciona independientemente entre (R^{9'})(R^{9''})NC(O)- y (R^{9'})(R^{9''})N-; donde R^{9'}, R^{9''} y R^{9'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con alcoxi C₁₋₄ o carboxi.
- 15 En un aspecto, R⁶ se selecciona entre metilo, trifluorometilo, cloro, fluoro, bromo, metoxi, etoxi, trifluormetoxi, metanosulfonilo, etanosulfonilo, metiltio, etiltio, amino, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N,N-dimetilamino, N,N-metiletilamino o N,N-dietilamino.
- En un aspecto, R⁶ se selecciona entre hidroxilo, halo y trifluorometilo.
- En otro aspecto, R⁶ es fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido.
- En otro aspecto, R⁶ es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo opcionalmente sustituido.
- En otro aspecto, R⁶ es carboxi.
- 20 En un aspecto, R⁷ se selecciona entre hidroxilo, halo y trifluorometilo.
- En un aspecto, X es -O-, -S- o -N(R¹²)- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃. En un aspecto, X es -O-.
- En otro aspecto, X es -N(R¹²)-, donde R¹² es como se ha definido anteriormente en este documento.
- En otro aspecto, X es -N(R¹²)-, donde R¹² es hidrógeno.
- En otro aspecto, X es -S-.
- 25 En un aspecto, Y es un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇, un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o -[C(R_x)(R_y)]_v- (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o R_x y R_y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ y v es 1, 2, 3, 4 ó 5).
- 30 En otro aspecto, Y es un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ o un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- En otro aspecto, Y es un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇.
- En otro aspecto, Y es un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 35 En otro aspecto, Y es de la fórmula -[C(R_x)(R_y)]_v- (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo y v es 1, 2, 3, 4 ó 5) y cuando v es más de 1, el grupo -[C(R_x)(R_y)]_v- puede estar opcionalmente interrumpido por un grupo -O-, -S- o -N(R²⁰)- donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.
- En otro aspecto, Y es de la fórmula -[C(R_x)(R_y)]_v- (en donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, y v es 1, 2, 3, 4 ó 5).

En un aspecto, -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_s-$ está unido al grupo carboxi; y

- 5 A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

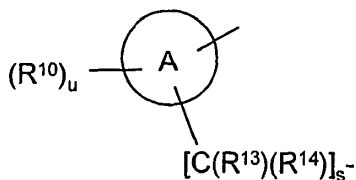
R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , hidroxilo, halo y trifluorometilo;

u es 0, ó 1;

- 10 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o R^{13} y R^{14} pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; y

s es 0, 1 ó 2.

En otro aspecto, -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



- 15 en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_s-$ está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono- o bi- que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- 20 u es 0;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

y

s es 0, 1 ó 2.

En otro aspecto, R_x y R_y son hidrógeno.

- 25 En otro aspecto, v es 3, 4 ó 5.

En un aspecto, A es un sistema de anillo monoheterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

- En otro aspecto, A es piperidino, pirrolidino, azabicyclo[3.1.0]hexano, morfolino o tiomorfolino.
- En otro aspecto, A es piperidino, morfolino o tiomorfolino.
- En otro aspecto, A es piperidino.
- En otro aspecto, A es piperidino donde el grupo $-(Z)_t[C(R^{13})(R^{14})]_s-COOH$ está en la posición 3.
- 5 En otro aspecto, A es piperidino donde el grupo $-(Z)_t[C(R^{13})(R^{14})]_s-COOH$ está en la posición 4.
- En otro aspecto, A es pirrolidino.
- En un aspecto, Z es $-N(R^{16})-$, donde R^{16} es como se ha definido previamente en este documento.
- En otro aspecto, Z es $-NH-$.
- En un aspecto, t es 0.
- 10 En un aspecto, R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , alquino C_{2-3} , hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi.
- En otro aspecto, R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-3} , hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y alcoxi.
- En otro aspecto, R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , hidroxilo, halo y trifluorometilo.
- En otro aspecto, R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-3} y alcoxi.
- 15 En un aspecto, u es 0 ó 1.
- En otro aspecto, u es 1.
- En otro aspecto, u es 0.
- En un aspecto, R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o metilo.
- En otro aspecto, R^{13} y R^{14} son hidrógeno.
- 20 En un aspecto, s es 0 ó 1.
- En un aspecto, s es 0.
- En otro aspecto, s es 1.
1. Una clase de compuestos de la presente invención es la fórmula (1) en la que:
- 25 Q es $-O-$, $-S-$ o $-N(R^{15})-$ donde R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcanilo C_{2-3} , o R^{15} y R^1 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros;
- R^1 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alqueno C_{2-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquino C_{2-3} , fenilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-3} [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3} , alquil $C_{1-3}-S(O)_n-$ (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^5)-$, $(R^5)(R^5)NC(O)-$, $R^5OC(O)-$ y $(R^5)(R^5)NSO_2-$ (donde R^5 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano); y
- 30 R^5 y $R^{5'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-3} , carboxi y ciano, o R^5 y $R^{5'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros]; o
- 35 R^2 se selecciona entre cicloalquil $C_{3-7}-(CH_2)_m-$, y policicloalquil $C_{6-12}-(CH_2)_m-$ (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} cicloalquilo C_{3-5} y cicloalquilmetilo C_{3-5} ;

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^7 ;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9 , R^9O- , R^9CO- , $R^9C(O)O-$, $R^9CON(R^9)-$, $(R^9)(R^9)NC(O)-$, $(R^9)(R^9)N-$, $R^9S(O)_a-$ donde a es 0 a 2, $R^9OC(O)-$, $(R^9)(R^9)NSO_2-$, $R^9SO_2N(R^9)-$, $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)-$, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente condensados a un anillo fenilo, heteroarilo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluoromoxi, halo, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino, N-alkilamino C_{1-4} , di-N,N-(alquil C_{1-4})amino, N-alkilcarbamoilo C_{1-4} , di-N,N-(alquil C_{1-4})carbamoilo, alquil C_{1-4} -S(O) $_r$, alquil C_{1-4} -S(O) $_r$ -alquilo C_{1-4} (donde r es 0, 1 y 2)]; R^9 es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , carboxi y ciano;

R^9 , $R^{9'}$ y $R^{9''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , carboxi o ciano);

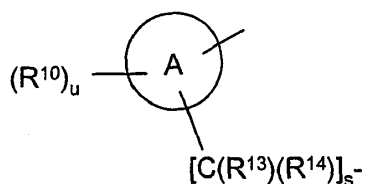
p es 0;

o bien X es -O-, -S- o -N(R^{12})- donde R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} ; y

Y es:

1) un anillo cicloalcdiilo C_{3-7} , un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} e hidroxilo, o R_x y R_y , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcdiilo C_{3-7} y v es 1, 2, 3, 4 ó 5) y cuando v es más que 1, el grupo $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ puede estar opcionalmente interrumpido por un grupo -O-, -S- o -N(R^{20})-, donde R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o

2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , alquenoilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O) $_n-$ (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^{11}CON(R^{11})$, $(R^{11})(R^{11})NC(O)-$, $R^{11}OC(O)-$ y $(R^{11})(R^{11})NSO_2-$ (donde R^{11} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano); y

R^{11} y $R^{11'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-3} , carboxi o ciano), o R^{11} y $R^{11'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

u es 0, 1 ó 2;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o R¹³ y R¹⁴ pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇; y s es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Otra clase de compuestos de la presente invención es la fórmula (1) en la que:

5 Q es -S-;

R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (en donde n es 0, 1, 2 ó 3). o

10 R² se selecciona entre cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m-, y policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁶);

R³ se selecciona de hidrógeno;

15 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁷;

20 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R⁹, R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)-, (R⁹)(R⁹)N-, R⁹S(O)_a- donde a es 0 a 2, R⁹OC(O)-, (R⁹)(R⁹)NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)N(R⁹)-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente condensados a un anillo fenilo, heteroarilo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluoromoxi, halo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino, N-alquilamino C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)amino, N-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_r-, alquil C₁₋₄-S(O)_r-alquilo C₁₋₄ (donde r es 0, 1 y 2)]; R⁹ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi y ciano;

25 R⁹, R^{9'} y R^{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi o ciano);

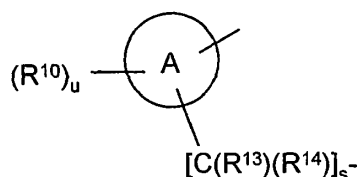
p es 0;

30 o bien X es -O-, -S- o -N(R¹²)- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃; y

Y es:

1) un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇, un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



35

en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y -[C(R¹³)(R¹⁴)]_s- está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

5 R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , alquino C_{2-3} , hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O) $_n$ - (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R^{11} CON(R^{11}), (R^{11})(R^{11})NC(O)-, R^{11} OC(O)- y (R^{11})(R^{11})NSO $_2$ - (donde R^{11} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano; y

R^{11} y $R^{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-3} , carboxi o ciano) o R^{11} y $R^{11''}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

10 u es 0, 1 ó 2;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o R^{13} y R^{14} pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; y s es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3 Otra clase de compuestos de la presente invención es la fórmula (1) en la que:

15 Q es -S-;

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} ; o

R^2 se selecciona entre cicloalquil C_{3-7} -(CH $_2$) $_m$ -, y policicloalquil C_{6-12} -(CH $_2$) $_m$ - (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6); R^3 se selecciona de hidrógeno; o

20 R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^7 ;

25 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9 , R^9 O-, R^9 CO-, R^9 C(O)O-, R^9 CON(R^9)-, (R^9)(R^9)NC(O)-, (R^9)(R^9)N-, R^9 S(O) $_a$ - en donde a es 0 a 2, R^9 OC(O)-, (R^9)(R^9)NSO $_2$ -, R^9 SO $_2$ N(R^9)-, (R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)-;

R^9 , R^9' y R^9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , carboxi o ciano);

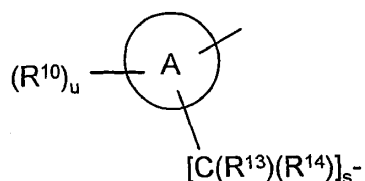
30 p es 0;

o bien X es -O-, -S- o -N(R^{12})- donde R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} ; y

Y es:

1) un anillo cicloalcdiilo C_{3-7} o un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

35 2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_s-$ está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

5 R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3} , alquil $\text{C}_{1-3}\text{-S(O)}_n-$ (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $\text{R}^{11}\text{CON(R}^{11}\text{)}$, $(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})\text{NC(O)-}$, $\text{R}^{11}\text{OC(O)-}$ y $(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})\text{NSO}_2-$ (donde R^{11} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano; y

10 R^{11} y $\text{R}^{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-3} , carboxi o ciano) o R^{11} y $\text{R}^{11''}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

u es 0, ó 1;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o R^{13} y R^{14} pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; y

s es 0, 1 ó 2;

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Otra clase de compuestos de la presente invención es la fórmula (1) en la que:

Q es -S-;

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

20 R^2 se selecciona entre cicloalquil $\text{C}_{3-7}\text{-(CH}_2\text{)}_m-$, y policicloalquil $\text{C}_{6-12}\text{-(CH}_2\text{)}_m-$ (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^6);

R^3 se selecciona de hidrógeno; o

25 R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puenteo saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^7 ;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo y trifluorometilo;

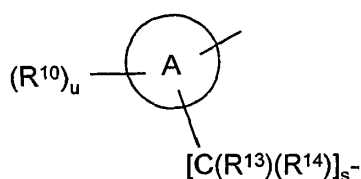
p es 0;

o bien X es $-\text{N(R}^{12}\text{)-}$ en donde R^{12} es hidrógeno; y

30 Y:

1) un anillo cicloalcdiilo C_{3-7} o un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unidos por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ está unido al grupo carboxi; y

5 A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , hidroxilo, halo y trifluorometilo;

u es 0, ó 1;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o R^{13} y R^{14} pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; y

10 s es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Otra clase de compuestos de la presente invención es la fórmula (1) en la que:

Q es -S-;

R^1 es alquilo C_1-C_6 ;

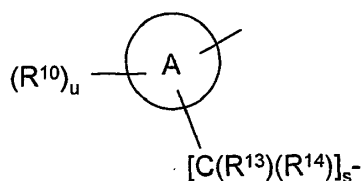
15 R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-7} y policicloalquilo C_{6-12} , cada uno de los cuales está independiente y opcionalmente sustituido con 1 R^6 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno;

R^6 se selecciona entre hidroxilo, halo y trifluorometilo;

p es 0;

20 2)-X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ está unido al grupo carboxi; y

25 A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono- o bi- que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

u es 0;

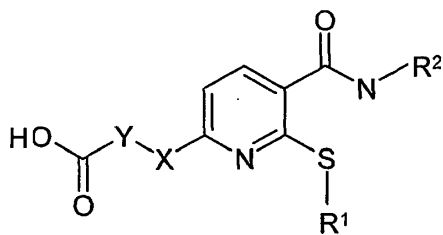
R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

y

30 s es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres hidrolizables *in vivo*.

6. En otro aspecto, una clase de compuestos de acuerdo con la presente invención es de la fórmula (1B):



en la que R¹, R², X e Y tienen cualquiera de los significados expuestos precedentemente.

5 En otro aspecto de la invención, los compuestos adecuados de la invención son uno o más de cualquiera de los Ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se refiere a: Un compuesto elegido entre:

- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-3-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- 10 ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperazin-1-il]acético
- 15 ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico
- ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico
- ácido 4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-metil-amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico
- 20 ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico
- ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico
- ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético
- ácido 3-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico
- 25 ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenoxi]acético
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenoxi]acético
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico

- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenoxi]acético
- ácido 2-[3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético
- ácido 2-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico
- ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-1-carboxílico
- 5 ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-2-carboxílico
- ácido (2S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]propanoico ácido 4-[[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 3-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]propanoico
- 10 ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azepano-4-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metil-piperidina-4-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-propan-2-il-piperidina-4-carboxílico
- 15 ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 3-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azetidina-3-il]oxiacético
- 20 ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]propanoico
- ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]-2-metilpropanoico
- 25 ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]acético
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-3-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico
- 30 ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético

- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 5 ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- 10 ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (2S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- 15 ácido (3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 4-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- 20 ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- 25 ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[5-(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 4-[[5-[[5-[[5-(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico
- 30 ácido 4-[[5-[[5-[[5-(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 4-[[5-[[5-[[5-(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico

- ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético
- 5 ácido (1R,5S)-3-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metilpiperidina-4-carboxílico
- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 10 ácido 3-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico
- ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 15 ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (2S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- ácido (1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- 20 ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (2S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- ácido (3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 25 ácido (3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (1R,5S)-3-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-bencilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-feniletilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 30 ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido (1R,5S,6r)-3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

- ácido (1S,5R)-3-[6-ciclohexilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[5-(piperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-pirazin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 10 ácido 2-[(3S)-1-[5-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-(ciclopropilmetil)carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-etil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-propan-2-il-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 15 ácido 2-[(3S)-1-[5-[(4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-metilsulfonil-2-adamantilcarbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenetilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 20 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenetilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-pirazin-2-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[2-(4-fluorofenil)etoxi]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 25 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-metilbutoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-fenilpropoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 30 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(1-piperidil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-[2-(4-clorofenil)etilamino]-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético

- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-il]]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(ciclohexilcarbamoil)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-etilsulfonilpiperazin-1-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-[4-(bencenosulfonil)piperazin-1-il]-5-(ciclohexilcarbamoil)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilmetoxicarbonilpiperazin-1-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilamino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 10 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(fenetilamino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metil-fenetil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metil-propil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-morfolin-4-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 15 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilamino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-(metil-propil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(1-adamantilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 20 ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-butil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-butil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-butil-5-(ciclohexilcarbamoil)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 25 ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopropil-5-[[2r,5s]-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido [(3S)-1-{5-[[2r,5s]-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acético
- ácido [(3S)-1-{5-[[2r,5s]-5-hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acético
- 30 ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético
- ácido {(3S)-1-[6-(propiltio)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)]piridin-2-il}piperidin-3-il]acético

- ácido [(3S)-1-[5-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[S-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- 10 ácido(1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanilpiridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 1-[5-[[2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- 15 ácido (S)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acético y ácido (R)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acético y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método de tratamiento como se mencionó anteriormente.

Tal como se ha declarado anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención tienen actividad inhibidora de la enzima 11 β HSD1. Estas propiedades pueden evaluarse usando el siguiente ensayo.

Ensayos

- 20 La conversión de cortisona al cortisol de esteroide activo por actividad de la oxo-reductasa 11 β HSD1 puede medirse usando un ensayo competitivo, homogéneo de fluorescencia resuelta en tiempo (HTRF) (CisBio International, R&D, Administration y Europe Office, In Vitro Technologies - HTRF® / Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, Francia. Kit de HTRF con carga de cortisol: Cat No. 62CORPEC).

- 25 La evaluación de los compuestos descritos en este documento se llevó a cabo usando una enzima(*1) de 11 β HSD1 humana de longitud total marcada con 6-His N terminal expresada en baculovirus. La enzima se purificó a partir de un lisado celular solubilizado con detergente, usando una columna de quelato de cobre. Los inhibidores de 11 β HSD1 reducen la conversión de cortisona a cortisol, que es identificada por un incremento en la señal, en el ensayo anterior.

- 30 Los compuestos a ensayar se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 10mM y se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo que contenía DMSO al 1% a una concentración de 10 veces la concentración de ensayo final. Los compuestos diluidos se dispusieron luego en placas negras de 384 pocillos (Matrix, Hudson NH, EE. UU.).

- 35 El ensayo se llevó a cabo en un volumen total de 20 μ l que consistía en cortisona (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 160nM), glucosa-6-fosfato (Roche Diagnostics, 1mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100 μ M), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, 12,5 μ g/ml), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 1mM), tampón de ensayo (K₂HPO₄/KH₂PO₄, 100mM) pH 7,5, 11 β HSD1 recombinante [usando una dilución apropiada para dar una ventana de ensayo viable - un ejemplo de una dilución adecuada puede ser una dilución 1 en 1000 de enzima stock] más el compuesto de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron durante 25 minutos a 37°C, después de lo cual se detuvo el tiempo de reacción por la adición de 10 μ l de ácido glicerrhético 0,5mM más cortisol conjugado (XL665 o D2). Se añadieron luego 10 μ l de anti-cortisol Cryptate y las placas se sellaron e incubaron durante 6 horas a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia a 665nm y 620nm y se calculó la relación 665nm:620nm usando una lectora de placas Envision.
- 40

Estos datos se usaron luego para calcular los valores CI₅₀ de cada compuesto (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, EE. UU.) y/o el % de inhibición a 30 μ M de compuesto.

*1 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, No 25, pp16653 - 16658

ES 2 423 206 T3

Los compuestos de la presente invención típicamente exhiben un valor CI_{50} inferior a $30\mu M$, y preferiblemente inferior a $5\mu M$.

La tabla siguiente expone los valores CI_{50} para los compuestos seleccionados:

N° Ej.	CI_{50} (μM)	Ej. N°	CI_{50} (μM)	Ej. N°	CI_{50} (μM)	Ej. N°	CI_{50} (μM)
1	0,095	4	0,198	6	0,157		
7	0,007	60	0,008	81	0,009	121	0,031
25	0,250	68	0,006	91	0,006	136	0,120
30	0,240	74	0,006	99	0,007	158	0,079
42	0,021	75	0,006	112	0,016	162	0,006
54	0,035	78	0,009	117	0,100	177	0,020

5

La tabla siguiente exhibe el % de inhibición de la enzima 11- β HSD humana a una concentración de ensayo de $30\mu M$ de compuesto:

Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM
1	87	51	90	100	92	150	74
2	84	52	92	101	100	151	83
3	87	53	82	102	89	152	81
4	77	54	85	103	90	153	92
5	86	55	89	104	87	154	97
6	98	56	97	105	92	155	94
7	87	57	97	106	95	156	78
8	78	58	83	107	90	157	91
9	92	59	94	108	88	158	88
10	88	60	87	109	88	159	55

ES 2 423 206 T3

Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM
11	83	61	91	110	95	160	80
12	81	62	89	111	93	161	84
13	94	63	91	112	96	162	89
14	78	64	89	113	90	163	93
15	73	65	89	114	101	164	87
16	43	66	89	115	93	165	95
17	89	67	88	116	89	166	95
18	81	68	89	117	101	167	95
19	61	69	91	118	101	168	108
20	89	70	95	119	99	169	100
21	88	71	92	120	104	170	92
22	65	72	84	121	97	171	97
23	78	73	92	122	88	172	88
24	77	74	93	123	94	173	92
25	93	74a	90	124	92	174	92
26	76	75	87	125	102	175	91
27	94	76	87	126	87	176	92
28	86	77	99	126b	99	177	88
29	88	78	96	127	96	178	93
30	84	79	90	128	91	179	87
31	94	80	94	129	82	180	95
32	89	81	96	130	91	181	93
33	80	82	95	131	91	182	91

ES 2 423 206 T3

Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM	Ej. N°	% @30uM
34	86	83	87	132	98	183	88
35	93	84	101	133	58	184	94
36	89	85	89	135	92	185	97
37	89	86	90	136	89	186	104
38	87	87	91	137	99	187	90
39	74	88	89	138	98		
40	87	89	85	139	89		
41	82	90	88	140	88		
42	84	91	88	141	96		
43	92	92	89	142	94		
44	85	93	85	143	95		
45	85	94	90	144	93		
46	83	95	88	145	84		
47	90	96	88	146	58		
48	75	97	97	147	86		
49	77	98	95	148	56		
50	81	99	96	149	83		

Los compuestos:

ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il} acético; y

5 ácido {(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético no lograron 50% de inhibición de la enzima a 30 micromolares o menos y, en consecuencia, no son compuestos preferidos de la invención.

El compuesto ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético logró 50% de inhibición en un ensayo, pero en 3 ensayos subsiguientes no lo hizo y, en consecuencia, tampoco es un aspecto preferido de la invención.

En un aspecto, la invención no se refiere al ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético.

La biodisponibilidad oral de los compuestos de la invención puede ensayarse de la siguiente manera:

Determinación de biodisponibilidad en estudios de PK

5 Los compuestos se dosifican por vía intravenosa a 2mg/kg (2ml/kg) y por vía oral a 5mg/kg (5ml/kg) en una formulación de 25% HPBCD en tampón de Sorenson a pH 5,5. Se extraen muestras de sangre (200ul) antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 24 h después de la dosis para ambas vías y el plasma se prepara por centrifugación. Las muestras de plasma se analizan como se indica a continuación. Los parámetros de PK (depuración, volumen de distribución, biodisponibilidad, fracción absorbida, etc.) se calculan por métodos de PK convencionales usando software de PK adecuado (WinNon-Lin).

Bioanálisis de muestras de plasma

10 Las pautas descritas son para la preparación manual de muestras de plasma después de la administración de un compuesto individual o la administración casete de los compuestos del proyecto a todas las especies de PK utilizadas dentro de DMPK de descubrimiento. Se describe el análisis por planteamientos de acceso abierto (LC-MS/MS) o planteamientos manuales (LC-MS).

Contenidos

- 15 1. Materiales
- 2. Método de extracción genérico
- 3 Lista de muestra ilustrativa que utiliza un esquema de placas genérico
- 4. Presentación y controles de sistemas de partidas de acceso abierto
- 5. Criterios de aceptación para aprobación de partidas

20 1. Materiales

Disolventes: Metanol, acetonitrilo y DMSO

Agua: Purificada o de grado HPLC

Placas superficiales de 96 pocillos de 1 ml O tubos eppendorf

Placas de 96 pocillos de 2 ml más tapas

25 Plasma blanco (control)

2. Método de extracción genérico

Se solubiliza el compuesto(s) a 1 mg/ml usando DMSO, teniendo en cuenta los factores de sal, si los hubiese. El stock(s) de DMSO se puede usar para realizar todas las muestras de calibración y control de calidad (QC):

2.i Análisis de un compuesto individual

30 2.i.a Preparación de muestras de calibración y QC:

- 1. Se preparan disoluciones estándar de la siguiente manera:

Stock ng/ml	diluido ml	Metanol en volumen ml	Stock en volumen ml	Conc. ng/ml	estándar.	Conc. dilución post plasma ng/ml
1mg/ml		0,9	0,1	100,000		10,000

ES 2 423 206 T3

Stock ng/ml	diluido	Metanol en volumen ml	Stock en volumen ml	Conc. ng/ml	estándar.	Conc. dilución post plasma ng/ml
100,000		0,5	0,5	50,000		5,000
50,000		0,75	0,5	20,000		2,000
20,000		0,5	0,5	10,000		1,000
10,000		0,5	0,5	5,000		500
5,000		2	0,5	1,000		100
1,000		0,5	0,5	500		50
500		0,75	0,5	200		20
200		0,5	0,5	100		10
100		0,5	0,5	50		5
50		0,5	0,5	10		1

2. Se transfieren 50ul de plasma blanco a un pocillo de una placa de 96 pocillos de 1 ml (pocillo superficial)
- 3 Se transfieren 5ul de cada una de las disoluciones estándar a otros pocillos de la placa
4. Se añaden 50ul de plasma blanco a cada uno de estos pocillos.
- 5 5. Para generar muestras QC, se añaden tres alícuotas de 5 ul de las disoluciones estándar de 100ng/ml, 1000ng/ml y 10.000ng/ml a la placa (3 QC en cada concentración).
6. Se añaden 50ul de plasma blanco a cada uno de éstos.
7. Se transfieren 50ul de cada muestra de PK a la placa de 96 pocillos de 1 ml
8. Se añaden 5ul de metanol (- compuesto) a cada una de las muestras de PK
- 10 9. Se asegura que todas las formulaciones de dosis se mezclen bien en vórtex.
10. Se diluyen las formulaciones de dosis intravenosa (IV) y oral (PO) de la concentración esperada a 10ug/ml en metanol. (Por ejemplo, una formulación elaborada a una concentración esperada de 2 mg/ml se diluiría 1:200 para dar 10ug/ml de disolución).
- 15 11. Se añaden 6x 50 ul de alícuotas de plasma a la placa. Se añaden 5 ul de formulación IV diluida a tres de los pocillos, se repite con formulación PO y 3 pocillos restantes.
12. Precipitan las proteínas añadiendo 100ul de acetonitrilo que contiene un patrón interno asociado al proyecto (a 1ug/ml) a toda la calibración, QC, PK y muestras de la formulación.
13. Se mezcla en vórtex la placa antes de la centrifugación a 4.000g durante 10 minutos.

14. Se transfieren 100ul del sobrenadante a los pocillos de una placa de 96 pocillos de 2 ml (véase el siguiente mapa de placas). Se toma la precaución de no obstruir el sedimento.
15. Se añaden ~1,5ml de 50:50 Metanol: Agua al último pocillo.
- 5 16. Para el análisis en sistemas cuadráticos triples: se añaden 400ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Se mezcla moderadamente.
17. Se añaden 100ul del stock de 100.000ng/ml de cada una de las disoluciones estándar a la placa de 2 ml y se añaden 900ul de agua. Se añade una muestra de patrón interno a otro pocillo (véase mapa de placas). *Esto se hace para ajuste del compuesto (denotado en el mapa de placa como disoluciones ajustadas)*
- 10 18. Para análisis en sistemas de plataformas: se añaden 100ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Se mezcla moderadamente.
19. Se ajustan manualmente todos los compuestos usando disoluciones del compuesto preparadas hasta 5.000ng/ml (se añaden 100ul de las disoluciones patrón de 50.000ng/ml a 900ul de agua)
- 2.ii Análisis de dosis casete
- 2.ii.a Preparación de muestras de calibración y QC:
- 15 Nota: Para dosificación en casete, la cantidad de metanol requerida para diluir el stock de 1mg/ml se ajusta de acuerdo al número de compuestos presentes.
1. Se añaden 100ul de cada stock de 1mg/ml requerido a un vial.
 2. Se añade el volumen requerido de metanol para proporcionar un volumen total de 1ml.
 - 3 Se siguen todos los pasos del análisis de un compuesto individual (etapas 2 -16 arriba).
- 20 2.iii En los casos en los que las muestras de PK excedan el límite superior de cuantificación (ULOQ).
1. Se prepara otra curva de calibración y muestras QC como arriba (etapas 1 - 6).
 2. Se transfieren <50ul (p. ej. 25ul) de las muestras de PK que exceden ULOQ.
 - 3 Se añade suficiente plasma control a estas muestras para proveer un volumen de plasma final de 50ul. Se toma nota de la dilución realizada.
- 25 4. Se transfieren 50ul de todas las muestras PK restantes.
5. Se preparan todas las muestras de formulación y se extraen todas las muestras anteriormente descritas. (etapas 8 - 16)
- 30 Nota: Las concentraciones superiores utilizadas para generar la curva de calibración pueden ser revisadas, no obstante, se debe tomar la precaución de evitar la saturación de la columna de HPLC o los equipos de MS. Por esta razón, se recomienda la dilución de las muestras de PK.
- 2.iv En casos de poca sensibilidad (límite superior de cuantificación alto).
- Nota: El LLOQ alto se toma como cuando las concentraciones de plasma se encuentran debajo del límite inferior de cuantificación o como cuando el LLOQ es mayor que 10ng/ml. Los siguientes métodos deben aplicarse ante cualquiera de ambas situaciones.
- 35 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de los Ejemplos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersibles, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones

o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración intramuscular o como un supositorio para administración rectal). En general, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral.

Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Los excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas o para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen en general el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersibles, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ilustran agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como: glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.

5 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable, estéril, que se puede formular según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable, estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.

10 Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado, convencional, dispuesto para dispensar el ingrediente activo o como un aerosol que contiene gotitas de sólido finamente dividido o líquidas. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos, volátiles y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.

Para más información sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1990.

15 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación individuales contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 20 1990.

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, son inhibidores eficaces de la enzima 11 β HSD1.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ha sido definido anteriormente, para ser utilizado en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

Así, según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria para su uso como un medicamento.

30 Según otra característica de la invención, se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en la producción de un efecto inhibidor de la enzima 11 β HSD1 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Si se hace referencia a producción o a producir un efecto inhibidor de la enzima 11 β HSD1, esto adecuadamente se refiere al tratamiento del glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión.

35 Alternativamente, si se hace referencia a un efecto inhibidor de la enzima 11 β HSD1, esto se refiere al tratamiento de trastornos cognitivos, como mejorar la capacidad cognitiva de una persona, por ejemplo mejorando la fluidez verbal, la memoria verbal o la memoria lógica, o para el tratamiento de trastornos cognitivos leves. Véase, por ejemplo, el documento WO03/086410 y referencias allí citadas, y Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721.

40 Alternativamente, si se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la enzima 11 β HSD1, esto se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o trastornos neurodegenerativos.

45 Además de su utilización en medicina terapéutica, los compuestos de Fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas analíticos *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de 11 β HSD1 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

50 La inhibición de 11 β HSD1 descrita en este documento puede aplicarse como terapia exclusiva o puede implicar, además del sujeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido o en comprimidos separados. Por ejemplo, los agentes que podrían coadministrarse con inhibidores de 11 β HSD1, particularmente aquellos de la presente invención, pueden incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

- 1) Insulina y análogos de insulina;
- 2) Secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida), agonista del péptido tipo glucagón 1 (agonista de GLP1) (por ejemplo exenatida, liraglutida) e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV);
- 5 3) Agentes sensibilizadores de la insulina que incluyen agonistas PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona);
- 4) Agentes que suprimen la producción de glucosa hepática (por ejemplo, metformina);
- 5) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa procedente del intestino (por ejemplo, acarbosa);
- 6) Agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglucemia prolongada; p. ej. inhibidores de aldosa reductasa
- 10 7) Otros agentes antidiabéticos que incluyen inhibidores de fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de glucosa 6 - fosfatasa, antagonista del receptor de glucagón, activadores de glucocinasas, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de fructosa 1,6 bisfosfatasa, inhibidores de glutamina:fructosa -6-fosfato amidotransferasa
- 8) Agentes anti-obesidad (por ejemplo sibutramina y orlistat);
- 15 9) Agentes anti-dislipidemia tales como, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, p. ej. pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, por ej., gemfibrozil); secuestrantes de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de la absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de absorción de ácido biliar ileal (IBATi), inhibidores de proteínas de transferencia de éster de colesterol y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 20 10) Agentes antihipertensores tales como, bloqueantes β (por ej., atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ej., lisinopril); antagonistas de calcio (por ejemplo nifedipina); Antagonistas de los receptores de angiotensina (por ej., candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (por ej., furosemida, benztiázida);
- 11) Moduladores de hemostasis tales como antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetas (por ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;
- 25 12) Agentes anti-inflamatorios tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (por ej., aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (por ej., cortisona); y
- 13) Agentes que impiden la reabsorción renal de la glucosa (inhibidores de SGLT).

En lo anterior también se aplica otra composición farmacéutica, procedimiento, método, uso y características de fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos en los que, a menos que se afirme otra cosa:

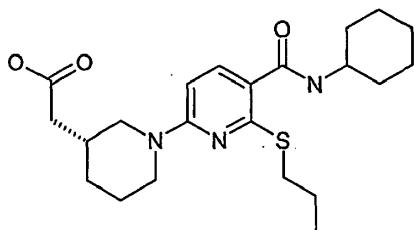
- (i) las temperaturas se ofrecen en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura dentro del intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$ y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón;
- 35 (ii) la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pa; 4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60 $^{\circ}\text{C}$;
- (iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;
- 40 (v) los rendimientos se dan únicamente a título ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener por un desarrollo del proceso diligente; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

- cuando se dan, se citan los datos de RMN (^1H) y están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz ó 400 MHz (a menos que se indique de otro modo) utilizando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO-d_6) como disolvente, a menos que se indique de otro modo; las multiplicidades de los picos se exhiben entonces como: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; a, ancho;
- (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (viii) las relaciones de disolvente se indican en términos de volumen: volumen (v/v);
- (ix) los espectros de masas (MS) se llevaron a cabo con una energía electrónica de 70 electron voltios en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde estuvo indicada, la ionización se efectuó por impacto de electrones (EI), bombardeo rápido con átomos (FAB) o electroatomización (ESP); se dan los valores para m/z; de manera general, sólo se muestran los iones que indican la masa principal
- (x) Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en lo sucesivo o en la sección de procedimientos anteriormente expuesta:
- | | | |
|----|-------------------------|--|
| 15 | Et_2O | dietiléter |
| | DMF | dimetilformamida |
| | DCM | diclorometano |
| | DME | 1,2-dimetoxietano |
| | MeOH | metanol |
| 20 | EtOH | etanol |
| | H_2O | agua |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | DMSO | dimetilsulfóxido; |
| 25 | HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |
| | EDCI (EDAC) | hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| | DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| 30 | NaHCO_3 | bicarbonato sódico |
| | K_3PO_4 | fosfato de potasio |
| | MgSO_4 | sulfato de magnesio |
| | PS | polímero soportado |
| | BINAP | 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo |
| 35 | Dppf | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| | dba | dibencilidinoacetona |

PS-CDI carbonildiimidazol soportado por polímero

Ejemplo 1

Ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético



5

Se mezclaron 6-cloro-N-ciclohexil-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida (Intermedio 2, 1,88 g, 6,03 mmol), hidrocloreto de Acetato de Metil-(R)-3-Piperidina (1,17 g, 6,03 mmol), K_2CO_3 (2,50 g, 18,08 mmol) y butironitrilo en un tubo de microondas y se agitó a 170 °C durante 2 horas. La mezcla se transformó de una mezcla blanca poco soluble en una disolución anaranjada. La reacción se detuvo y la mayor parte del butironitrilo se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite anaranjado. Se precargó sobre Celite y la purificación por cromatografía en columna rápida (SiO_2 , gradiente de elución: 0% a 50%, hexano:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite levemente amarillo que cristalizó para dar un sólido blanco (1,44 g, 55%).

10

15

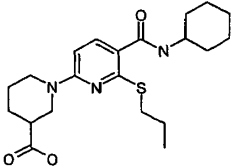
El sólido se sumergió en THF (20 mL), se añadió agua (10 mL) seguida de LiOH (281 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución se acidificó con HCl 2 N entre pH 4 y pH 5 y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 40 mL). La disolución se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y la fase orgánica se evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco (1,38g, 99%).

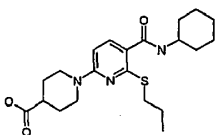
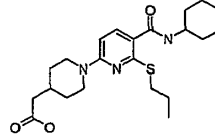
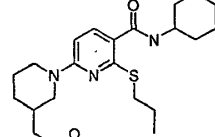
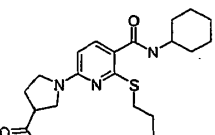
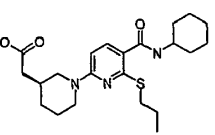
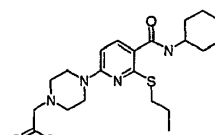
20

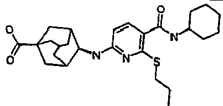
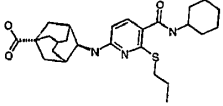
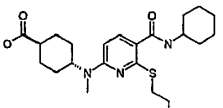
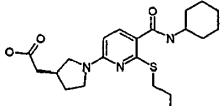
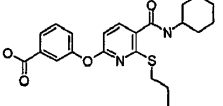
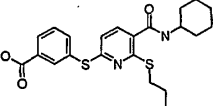
1H NMR (400,13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,95 (3H, t), 1,11 (1H, m), 1,26 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,43 (1H, m), 1,59 (2H, t), 1,65 - 1,72 (2H, m), 1,69 - 1,73 (1H, m), 1,77 (3H, m), 1,83 - 1,85 (1H, m), 2,12 - 2,25 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,86 - 3,02 (3H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,79 (1H, d)

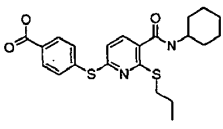
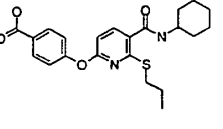
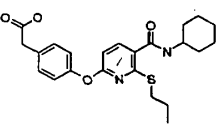
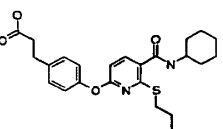
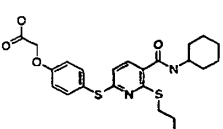
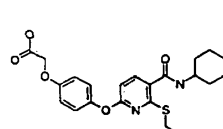
MS m/e MH^{+420}

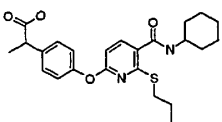
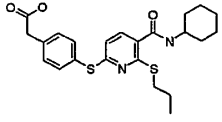
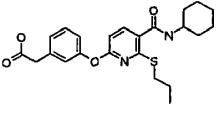
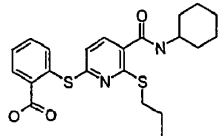
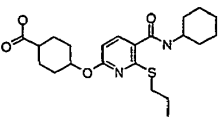
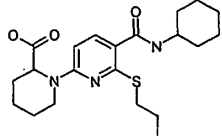
Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 2 y un material de partida de aminoéster apropiado:

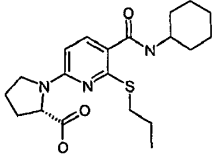
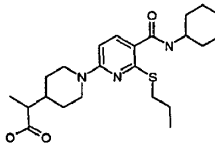
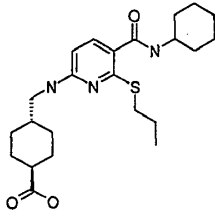
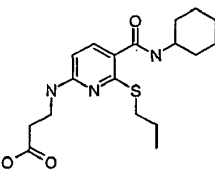
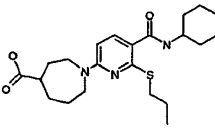
Compuesto	Ej.	Nombre	1H NMR δ	MS m/e MH^+
	2	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-3-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, $CDCl_3$) 0,95 (3H, t), 1,11 - 1,37 (6H, m), 1,46 - 1,57 (2H, m), 1,65 - 1,78 (5H, m), 1,92 - 1,97 (2H, m), 2,03 - 2,07 (1H, m), 2,50 - 2,57 (1H, m), 3,02 - 3,12 (3H, m), 3,42 (1H, q), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,36 - 4,41 (1H, m), 6,33 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,73 (1H, d)	406

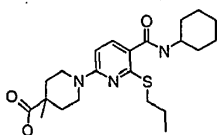
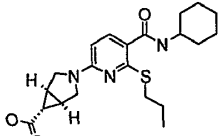
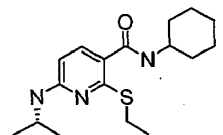
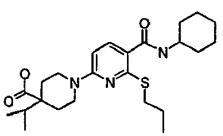
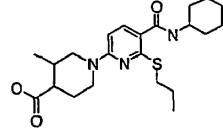
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	3	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,95 - 1,01 (3H, m), 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,22 (2H, m), 1,23 (1H, d), 1,31 - 1,41 (2H, m), 1,52 - 1,56 (1H, m), 1,62 - 1,72 (4H, m), 1,65 - 1,73 (1H, m), 1,76 - 1,80 (1H, m), 1,92 - 1,97 (3H, m), 2,00 - 2,01 (1H, m), 2,55 - 2,62 (1H, m), 3,03 - 3,09 (4H, m), 3,91 (1H, s), 4,13 - 4,18 (2H, m), 6,40 (2H, m), 7,74 (1H, d)	406
	4	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,95 (3H, t), 1,16 - 1,33 (7H, t), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,54 (1H, d), 1,62 - 1,71 (4H, m), 1,77 - 1,81 (2H, m), 1,91 - 1,96 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,83 - 2,90 (2H, m), 3,06 (2H, t), 3,92 (1H, m), 4,29 (2H, d), 6,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,72 (1H, d)	420
	5	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 0,95 (3H, t), 1,15 - 1,40 (7H, m), 1,50 - 1,59 (2H, m), 1,62 - 1,69 (4H, m), 1,82 - 1,98 (3H, m), 2,01 - 2,07 (1H, m), 2,20 - 2,25 (2H, m), 2,75 (1H, t), 2,92 - 3,13 (3H, m), 3,91 (1H, s), 4,15 - 4,21 (2H, m), 6,32 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,73 (1H, d)	420
	6	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 0,95 (3H, t), 1,09 - 1,40 (7H, m), 1,64 - 1,70 (4H, m), 1,88 - 1,97 (2H, m), 2,23 (2H, m), 3,04 - 3,18 (3H, m), 3,42 - 3,46 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,69 (1H, d), 3,91 (1H, s), 5,98 (1H, d), 6,55 (1H, d), 7,72 (1H, d)	392
	7	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,05 - 1,18 (1H, m), 1,15 - 1,35 (5H, m), 1,41 - 1,49 (1H, m), 1,55 - 1,90 (10H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,85 - 3,01 (3H, m), 3,63 - 3,66 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,79 (1H, d), 12,15 (1H, s)	420
	8	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperazin-1-il]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,83 - 0,85 (1H, m), 0,91 - 0,97 (3H, m), 1,19 - 1,24 (6H, m), 1,25 (1H, s), 1,28 - 1,35 (1H, m), 1,33 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,91 (1H, d), 2,99 (2H, t), 3,14 (2H, m), 3,53 - 3,57 (2H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,80 (3H, m), 3,87 (2H, m), 6,25 (1H, d), 6,49 - 6,50 (1H, m), 7,68 (1H, d)	421

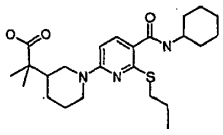
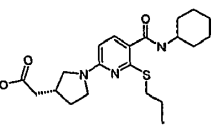
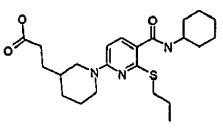
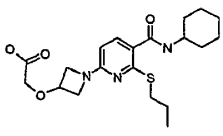
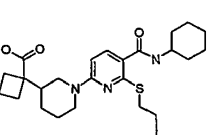
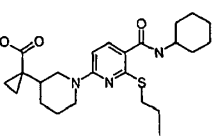
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	9	ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (3H, t), 1,11 - 1,19 (1H, m), 1,20 - 1,31 (4H, m), 1,55 - 1,64 (5H, m), 1,68 - 1,82 (10H, m), 1,95 - 2,00 (1H, m), 2,08 - 2,13 (4H, m), 2,96 (2H, t), 3,60 - 3,70 (1H, m), 4,02 - 4,15 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 11,85 (1H, s)	472
	10	ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,08 - 1,16 (1H, m), 1,18 - 1,36 (4H, m), 1,46 (2H, d), 1,53 - 1,62 (3H, m), 1,68 - 1,75 (6H, m), 1,92 (5H, s), 1,95 - 2,10 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,58 - 3,70 (1H, m), 4,05 - 4,07 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,14 (1H, s)	472
	11	ácido 4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-metil-amino]ciclohexano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,99 (3H, t), 1,11 - 1,17 (1H, m), 1,24 - 1,34 (4H, m), 1,43 - 1,53 (2H, m), 1,57 - 1,67 (7H, m), 1,72 (2H, t), 1,79 (2H, d), 2,00 - 2,03 (2H, m), 2,18 - 2,28 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,95 - 2,99 (2H, m), 3,65 (1H, d), 4,50 (1H, s), 6,31 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,03 (1H, s)	434
	12	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,09-1,2 (1H, m), 1,22-1,35 (4H, m), 1,58 - 1,85 (8H, m), 2,12-2,2 (1H, m), 2,31-2,45 (2H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,98 (2H, t), 3,09 (1H, dd), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,5-3,8 (3H, m), 6,10 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, s), 12,2 (1H, s).	406; HPLC tR = 2,62 min.
	13	ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,58 (t, 3H), 1,06 - 1,38 (m, 7H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,65 - 1,86 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 3,60 - 3,74 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 12,57-13,46 (m, 1H)	415
	14	ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,71 (t, 3H), 1,04 - 1,42 (m, 7H), 1,49 - 1,84 (m, 5H), 2,57 (t, 2H), 3,57 - 3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 12,73 - 13,56 (m, 1H)	431

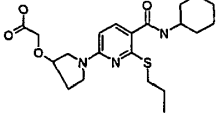
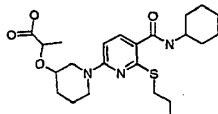
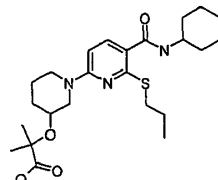
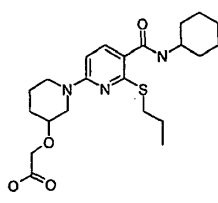
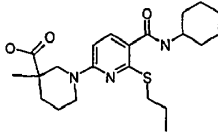
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	15	ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,71 (t, 3H), 1,05 - 1,38 (m, 7H), 1,50 - 1,62 (m, 1H), 1,65 - 1,84 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 3,66 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,17 (d, 1H), 13,26 (s, 1H)	431
	16	ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,60 (t, 3H), 1,06 - 1,39 (m, 7H), 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,87 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,58 - 3,73 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,13 (d, 1H)	415
	17	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 0,73 (t, 3H), 1,14 - 1,50 (m, 7H), 1,55 - 1,81 (m, 3H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	429
	18	ácido 3-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,64 (t, 3H), 1,01 - 1,38 (m, 7H), 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,65 - 1,89 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,58 - 3,75 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H)	443
	19	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenoxi]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 0,91 (t, 3H), 1,18 - 1,67 (m, 7H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,88 - 4,10 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,88 - 5,49 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,67 (d, 1H)	461
	20	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenoxi]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 0,77 (t, 3H), 1,12 - 1,52 (m, 7H), 1,56 - 1,68 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	445

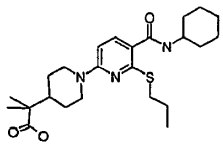
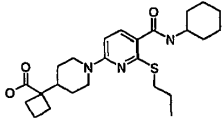
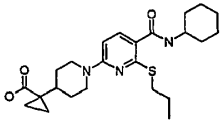
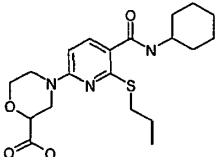
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	21	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico	1H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,71 (t, 3H), 1,14 - 1,50 (m, 7H), 1,53 (d, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,77 (q, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	443
	22	ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenil]acético	1H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,88 (t, 3H), 1,13 - 1,81 (m, 10H), 1,91 - 2,08 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,87 - 4,05 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (d, 1H)	445
	23	ácido 2-[3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético	1H NMR (400,132 MHz, CDCl ₃) 0,71 (t, 3H), 1,14 - 1,49 (m, 7H), 1,56 - 1,66 (m, 1H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,92 - 4,06 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,91 (d, 1H)	429
	24	ácido 2-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico	1H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,81 (t, 3H), 1,13 - 1,51 (m, 7H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,81 (m, 2H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,90 - 4,08 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,02 (d, 1H)	431
	25	ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxiclohexano-1-carboxílico	1H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (t, 3H), 1,06 - 2,15 (m, 20H), 2,20 - 2,33 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,57-3,74 (m, 1H), 4,88 - 5,03 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,98 - 12,22 (m, 1H)	421
	26	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-2-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,08 - 1,13 (1H, m), 1,21 - 1,33 (4H, m), 1,41 - 1,47 (1H, m), 1,52 - 1,67 (4H, m), 1,68 - 1,80 (4H, m), 2,24 (2H, d), 2,91 (2H, t), 3,09 - 3,17 (2H, m), 3,60 - 3,66 (2H, m), 4,11 (1H, s), 5,02 (1H, s), 6,42 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,78 (1H, d)	406 HPLC tR= 1,47 min.

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺	
	27	ácido (ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico	(2S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,00 - 1,05 (3H, m), 1,22 - 1,31 (4H, m), 1,40 - 1,46 (2H, m), 1,59 - 1,64 (1H, m), 1,67 - 1,77 (3H, m), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,10 - 2,19 (3H, m), 2,47 (1H, s), 2,99 - 3,06 (1H, m), 3,16 - 3,23 (1H, m), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,55 - 3,59 (1H, m), 3,96 - 4,01 (1H, m), 4,65 (1H, d), 6,20 - 6,23 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,84 (1H, d)	392 HPLC tR = 1,48 min.
	28	ácido (ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]propanoico	2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]propanoico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,03 (3H, d), 1,12 - 1,18 (2H, m), 1,20 - 1,23 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,57 - 1,63 (4H, m), 1,68 - 1,73 (4H, m), 1,75 - 1,80 (2H, m), 2,18 (1H, t), 2,81 - 2,89 (2H, m), 2,93 (2H, t), 3,61 - 3,67 (1H, m), 4,40 (1H, d), 4,44 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,80 (1H, d)	434 HPLC tR = 1,55 min.
	29	ácido (ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico	4-[[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,94 - 0,99 (5H, m), 1,1 - 1,22 (1H, m), 1,23 - 1,40 (6H, m), 1,53 - 1,69 (4H, m), 1,71 - 1,81 (6H, m), 1,91 (2H, d), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,94 - 2,96 (2H, t), 3,16 (2H, d), 3,55 - 3,65 (1H, m), 6,14 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,20 (1H, s)	434; HPLC tR = 2,65 min.
	30	ácido (ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]propanoico	3-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]propanoico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,09 - 1,15 (1H, m), 1,25 - 1,29 (5H, m), 1,55 - 1,65 (4H, m), 1,70 - 1,77 (4H, m), 2,96 (2H, t), 3,52 (2H, t), 3,58 - 3,70 (1H, m), 6,16 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,71 (1H, d)	366; HPLC tR = 2,21 min.
	31	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azepano-4-carboxílico	1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azepano-4-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 0,95 (3H, t), 1,16 - 1,26 (3H, m), 1,31 - 1,41 (2H, m), 1,52 - 1,74 (7H, m), 1,82 - 1,96 (5H, m), 2,10 - 2,17 (1H, m), 2,40 - 2,46 (1H, m), 3,00 - 3,11 (2H, m), 3,35 - 3,45 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 3,70 - 3,85 (2H, m), 3,88 - 3,96 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,44 (1H, d), 7,71 (1H, d)	420; HPLC tR = 2,64 min.

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	32	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metil-piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,10 (3H, s), 1,22 - 1,33 (7H, m), 1,56 - 1,65 (3H, m), 1,71 - 1,77 (4H, m), 2,00 (2H, d), 2,91 (2H, t), 3,15 - 3,22 (2H, m), 3,62 - 3,65 (1H, m), 4,00 (2H, d), 6,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,80 (1H, d)	420; HPLC tR = 2,75 min.
	33	ácido (1S,5R)-3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,95 - 1,00 (3H, t), 1,10 - 1,17 (1H, m), 1,24 - 1,28 (4H, m), 1,40 (1H, t), 1,58 - 1,78 (7H, m), 2,19 (2H, s), 2,97 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,65 (1H, s), 3,79 (2H, d), 6,13 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,76 (1H, d)	404; HPLC tR = 2,55 min.
	34	ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-amino]ciclohexano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,15 (2H, m), 1,24 - 1,30 (6H, m), 1,37 - 1,44 (2H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,70 - 1,78 (4H, m), 1,95 - 2,03 (4H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,97 (2H, t), 3,64 (1H, s), 3,71 - 3,77 (1H, m), 6,14 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,63 (1H, d)	420; HPLC tR = 2,52 min.
	35	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-propan-2-il-piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 0,87 (6H, d), 0,96 (3H, t), 1,14 - 1,39 (7H, m), 1,54 - 1,63 (1H, m), 1,69 - 1,76 (5H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,08 (2H, d), 2,78 (2H, t), 3,05 (2H, t), 3,92 - 4,00 (1H, m), 4,20 (2H, d), 6,21 - 6,29 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,72 (1H, d)	448; HPLC tR = 2,99 min.
	36	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 0,90 1,16 (6H, m), 1,20 - 1,38 (6H, m), 1,52 - 1,68 (5H, m), 1,85 - 1,91 (4H, m), 3,04 - 3,11 (2H, m), 3,26 (1H, d), 3,55 - 3,70 (3H, m), 3,88 - 4,00 (2H, m), 6,34 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,72 (1H, d)	420; HPLC tR = 2,60 min.

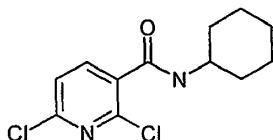
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	37	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,95 (3H, t), 1,09 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,24 - 1,53 (6H, m), 1,55 - 1,63 (5H, m), 1,71 - 1,79 (6H, m), 2,64 - 2,87 (3H, m), 3,05 - 3,12 (1H, m), 3,62 (1H, s), 4,33 (1H, d), 4,43 (1H, d), 6,42 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,20 (1H, s)	448; HPLC tR = 2,93 min.
	38	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,94 (3H, t), 1,06 - 1,18 (1H, m), 1,22 - 1,34 (4H, m), 1,55 - 1,78 (8H, m), 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,40 (2H, d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,96 (2H, t), 3,09 (1H, t), 3,39 - 3,43 (1H, m), 3,53 - 3,68 (3H, m), 6,09 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d)	406; HPLC tR = 2,57 min.
	39	ácido 3-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,11 - 1,30 (6H, m), 1,37 - 1,50 (4H, m), 1,55 - 1,64 (4H, m), 1,69 - 1,79 (5H, m), 2,28 (2H, t), 2,59 - 2,67 (1H, m), 2,91 - 3,02 (3H, m), 3,60 (1H, s), 4,19 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,57 - 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,00 (1H, s)	434; HPLC tR = 2,75 min.
	40	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azetidín-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,10 - 1,20 (1H, m), 1,24 - 1,28 (2H, m), 1,26 - 1,31 (3H, m), 1,58 - 1,66 (3H, m), 1,72 - 1,80 (4H, m), 1,85 (1H, s), 2,96 (2H, t), 3,71 (1H, s), 3,84 - 3,88 (2H, m), 4,17 (2H, t), 4,55 - 4,58 (1H, m), 6,04 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d)	408; HPLC tR = 2,37 min.
	41	ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,10 - 1,19 (1H, m), 1,22 - 1,34 (5H, m), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,56 - 1,64 (3H, m), 1,72 - 1,83 (9H, m), 2,09 - 2,13 (2H, m), 2,27 - 2,34 (2H, m), 2,67 - 2,90 (3H, m), 3,04 - 3,11 (1H, m), 3,66 (1H, s), 4,30 (1H, d), 4,53 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, m), 7,74 (1H, d), 12,20 (1H, s)	460; HPLC tR = 2,97 min.
	42	ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,79 - 0,83 (2H, m), 0,96 (3H, t), 1,04 - 1,20 (3H, m), 1,25 - 1,50 (6H, m), 1,53 - 1,78 (10H, m), 2,73 - 3,04 (4H, m), 3,65 (1H, s), 4,39 - 4,45 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, d), 7,79 (1H, d), 12,21 (1H, s)	446; HPLC tR = 1,87 min.

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	43	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pírrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,12 - 1,21 (1H, m), 1,27 (4H, m), 1,59 - 1,66 (3H, m), 1,68 - 1,74 (2H, m), 1,76 - 1,82 (2H, m), 2,04 - 2,13 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,45 (1H, q), 3,53 - 3,57 (3H, m), 3,66 (1H, s), 4,06 (2H, s), 4,31 (1H, s), 6,14 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,69 (1H, d)	422; HPLC tR = 2,42 min.
	44	ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,95 - 1,00 (3H, m), 1,09 - 1,12 (1H, m), 1,16 - 1,43 (7H, m), 1,40 - 1,45 (1H, m), 1,58 - 1,68 (4H, m), 1,71 - 1,79 (5H, m), 1,94 - 2,02 (1H, m), 2,91 - 3,05 (3H, m), 3,20 - 3,40 (3H, m), 3,65 (1H, s), 4,09 - 4,17 (2H, m), 6,47 - 6,53 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	450; HPLC tR = 2,63 min.
	45	ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]-2-metil-propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,09 - 1,18 (1H, m), 1,15 - 1,28 (4H, m), 1,37 (6H, d), 1,42 - 1,51 (2H, m), 1,54 - 1,66 (3H, m), 1,68 - 1,80 (5H, m), 1,99 - 2,10 (1H, m), 2,86 - 2,93 (2H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,33 - 3,37 (1H, m), 3,66 (1H, s), 4,08 (1H, d), 4,31 (1H, d), 6,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	464; HPLC tR = 2,84 min.
	46	ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,13 - 1,18 (1H, m), 1,20 - 1,27 (4H, m), 1,39 - 1,45 (1H, m), 1,51 - 1,67 (4H, m), 1,70 - 1,79 (4H, m), 1,98 - 2,02 (1H, m), 2,93 - 3,01 (2H, m), 3,18 - 3,30 (2H, m), 3,41 - 3,47 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,82 - 3,87 (1H, m), 4,08 - 4,09 (2H, s), 4,14 - 4,18 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	436; HPLC tR = 2,51 min.
	47	ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-3-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,12 (4H, s), 1,27 - 1,32 (4H, m), 1,48 - 1,55 (1H, m), 1,65 - 1,85 (7H, m), 2,03 (1H, s), 2,06 (1H, s), 2,94 - 2,96 (2H, m), 3,25 - 3,35 (2H, m), 3,65 (1H, s), 3,82 (1H, d), 4,10 (1H, d), 5,75 (1H, s), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,71 (1H, d)	420; HPLC tR = 2,76 min.

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	48	ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]-2-metil-propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,05 (6H, s), 1,17 - 1,31 (7H, m), 1,57 - 1,66 (5H, m), 1,72 - 1,84 (5H, m), 2,81 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,65 - 3,67 (1H, m), 4,46 (2H, d), 6,49 (1H, d), 7,59 - 7,62 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,09 (1H, s)	448; HPLC tR = 2,90 min.
	49	ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,11 - 1,29 (7H, m), 1,56 - 1,80 (11H, m), 1,90 - 2,01 (3H, m), 2,21 - 2,31 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,65 - 3,67 (1H, m), 4,47 (2H, d), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 11,95 (1H, s)	460; HPLC tR = 2,98 min.
	50	ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,73 - 0,75 (2H, m), 0,94 - 1,01 (5H, m), 1,11 - 1,16 (1H, m), 1,27 - 1,34 (4H, m), 1,43 - 1,52 (2H, m), 1,57 - 1,66 (6H, m), 1,72 - 1,79 (4H, m), 2,80 (2H, t), 2,94 (2H, t), 3,66 (1H, s), 4,42 - 4,46 (2H, d), 6,49 (1H, d), 7,59 - 7,61 (1H, d), 7,73 (1H, d), 12,00 (1H, s)	446; HPLC tR = 2,87 min.
	51	ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,07-1,19 (1H, m), 1,24 - 1,31 (4H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,71 - 1,79 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,32 - 3,37 (2H, m), 3,61 - 3,67 (2H, m), 3,78 - 3,81 (1H, m), 3,97 - 4,02 (1H, m), 4,19 - 4,22 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 12,92 (1H, s)	408; HPLC tR = 2,30 min.

Intermedio 1

2,6-dicloro-N-ciclohexil-piridina-3-carboxamida



- 5 A una disolución de ácido 2,6-dicloronicotínico (5,005 g, 26,18 mmol) en DCM (60 ML) se le añadieron algunas gotas de DMF seguida de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (2,27 mL, 26,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas hasta que cesó el burbujeo de gas. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite. Se añadió DCM (60 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente ciclohexilamina (5,98 mL, 52,36 mmol), manteniendo la temperatura debajo de 15°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche.

10

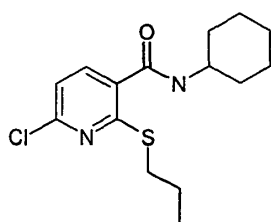
La mezcla de reacción se extrajo en DCM y se lavó con bicarb. sat. (30 mL), agua (30 mL) y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido pardo/rojo. Se recrystalizó en hexano/acetato de etilo y se filtró para dar un sólido blanco (6,986 g, 25,6 mmol, 98%)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 - 1,18 (1H, m), 1,21 - 1,25 (1H, m), 1,29 (2H, m), 1,30 - 1,34 (1H, m), 1,55 - 1,59 (1H, m), 1,70 - 1,73 (2H, m), 1,84 (2H, m, 3,69 - 3,77 (1H, m), 7,62 - 7,64 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,46 (1H, d)

MS m/e MH⁺ 273

Intermedio 2

6-cloro-N-ciclohexil-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida



10

A una disolución de propano tiol (2,975 mL, 32,89 mmol)¹ en DMF (25 mL) se le añadió lentamente una disolución de NaHMDS 1N en THF (33 ml, 33,00mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos a temperatura ambiente y luego se añadió lentamente a una disolución de 2,6-dicloro-N-ciclohexil-piridina-3-carboxamida (Intermedio 1, 8,95 g, 32,89 mmol) en DMF (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se detuvo y la mayoría del THF y la DMF se evaporó. El producto se extrajo con DCM (150 mL), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 mL). La disolución se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color ligeramente rosado. El sólido se trituroó en hexano y se filtró; toda la impureza de color se transformó en una disolución para dejar un sólido blanco (7,84 g, 76%).

15

¹H NMR (300,072 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t), 1,21 - 1,25 (1H, m), 1,28 (3H, d), 1,59 - 1,68 (3H, m), 1,71 (1H, d), 1,73 - 1,74 (1H, m), 1,83 (2H, d), 3,04 (2H, t), 3,61-3,74 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,30 (1H, d)

20

MS m/e MH⁺ 313

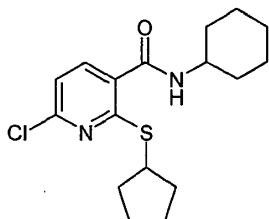
Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 3 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	52	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,05 - 1,35 (7H, m), 1,44 (3H, d), 1,54 - 1,88 (11H, m), 2,06 - 2,25 (4H, m), 2,73 (1H, d), 2,91 - 2,98 (1H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,78 (1H, d), 12,14 (1H, s)	446

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	53	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,11 - 1,16 (1H, m), 1,2-1,37 (4H, m), 1,43-1,85 (12H, m), 2,03 - 2,2 (3H, m), 2,35-2,46 (2H, m), 2,53-2,6 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,36 - 3,43 (1H, m), 3,5-3,78 (3H, m), 3,9 - 4,01 (1H, m), 6,09 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,67 (1H, s), 12,2 (1H, s).	432; HPLC tR = 2,81 min.
	54	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,07 - 1,18 (2H, m), 1,20 - 1,35 (4H, m), 1,45 - 1,85 (11H, m), 2,10 - 2,17 (3H, m), 2,42 (2H, d), 2,54 - 2,64 (1H, m), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,44 (1H, m), 3,55 - 3,73 (3H, m), 3,93 - 4,00 (1H, m), 6,09 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,15 (1H, s)	432; HPLC tR = 2,73 min
	55	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,11 - 1,33 (6H, m), 1,43 - 1,89 (15H, m), 2,07 - 2,25 (4H, m), 2,71 - 2,78 (1H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 3,59 - 3,70 (1H, m), 3,89 - 3,97 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 4,25 - 4,32 (1H, m), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,07 (1H, s)	446; HPLC tR = 2,80 min.
	56	ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,73 (1H, s), 1,00 (2H, s), 1,23 -1,30 (3H, m), 1,06 - 1,54 (3H, m), 1,46 - 1,76 (17H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m), 2,77 (1H, m), 3,61 (1H, s), 3,85 - 4,02 (1H, m), 4,34 - 4,38 (2H,m), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,76 (1H, d)	472; HPLC tR = 3,03 min.

Intermedio 3

6-cloro-N-ciclohexil-2-(ciclopentiltio)nicotinamida

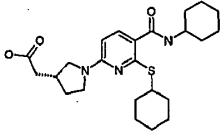
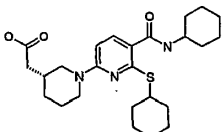


- 5 Se añadió ciclopentanotiol (7,84 mL, 73,22 mmol) en una porción a 2,6-dicloro-N-ciclohexilnicotinamida (20 g, 73,22 mmol) y carbonato de sodio (23,28 g, 219,65 mmol) en DMF (150 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió, se evaporó, se añadió DCM (250 mL) y la mezcla se lavó con agua (3x100 mL) y salmuera (50mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta obtener un sólido amarillo pálido, pegajoso. Éste se trituró con 4:1 hexano:acetato de etilo, se filtró y se secó para dar 6-cloro-N-ciclohexil-2-(ciclopentiltio)nicotinamida (13,8g, 55,6%) en forma de un sólido blanco.
- 10

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,1-1,38 (5H, m), 1,46 - 1,78 (9H, m), 1,8-1,89 (2H, m), 2,1 - 2,21 (2H, m), 3,62 - 3,73 (1H, m), 3,86 - 3,95 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,29 (1H, d)

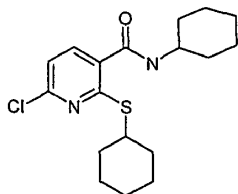
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 339; HPLC t_R = 3,16 min.

5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 4 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	57	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,14 - 1,40 (10H, m), 1,55 - 1,81 (9H, m), 2,00 - 2,03 (2H, m), 2,14 - 2,18 (1H, m), 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,55 - 2,63 (1H, m), 3,07 - 3,11 (1H, m), 3,34 - 3,43 (1H, m), 3,53 - 3,75 (4H, m), 6,09 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,15 (1H, s)	446; HPLC t_R = 2,85 min.
	58	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,11 - 1,49 (12H, m), 1,57 - 1,92 (11H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,12 - 2,27 (2H, m), 2,72 - 2,79 (1H, m), 2,93 - 3,00 (1H, m), 3,63 - 3,71 (2H, m), 4,16 - 4,27 (2H, m), 6,46 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,08 (1H, s)	460; HPLC t_R = 2,97 min.

Intermedio 4

6-cloro-N-ciclohexil-2-ciclohexilsulfanil-piridina-3-carboxamida



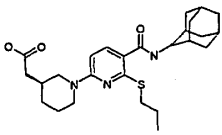
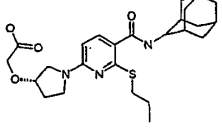
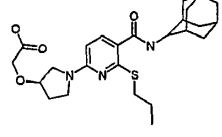
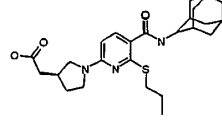
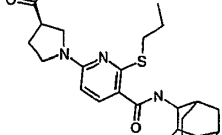
10

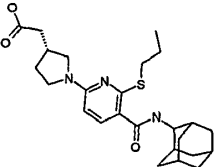
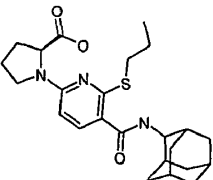
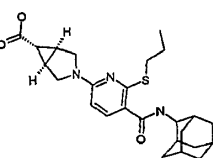
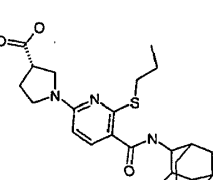
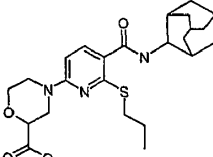
Este intermedio se preparó en un modo análogo a aquel del intermedio 3

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 - 1,47 (10H, m), 1,54 - 1,63 (2H, m), 1,66 - 1,76 (4H, m), 1,78 - 1,86 (2H, m), 1,99 - 2,01 (2H, m), 3,66 - 3,75 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,29 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 353; HPLC t_R = 3,14 min

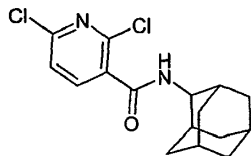
15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 6 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	59	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,02 (3H, t), 1,30 - 1,39 (1H, m), 1,52 - 1,61 (1H, m), 1,66 - 1,81 (8H, m), 1,83 - 2,10 (11H, m), 2,32 (2H, d), 2,78 - 2,89 (1H, m), 2,97 - 3,06 (1H, m), 3,09 - 3,26 (2H, m), 4,20 - 4,31 (3H, m), 6,38 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,91 (1H, d)	472
	60	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,04 (3H, t), 1,67-2,1 (16H, m), 2,12 - 2,32 (2H, m), 3,20 - 3,24 (2H, m), 3,60 -3,75 (4H, m), 4,17 (2H, s), 4,23-4,29 (1H, m), 4,34 - 4,38 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,91 (1H, d)	474; HPLC tR = 2,99 min.
	61	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (3H, t), 1,4-1,49 (2H, m), 1,51 - 1,61 (2H, m), 1,61 - 1,68 (2H, m), 1,69- 1,81 (6H, m), 1,81 - 1,85 (2H, m), 1,95- 2,03 (4H, s), 3,0 (2H, t), 3,36-3,44 (1H, m), 3,45-3,58 (3H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,2-4,3 (1H, m), 6,1 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 12,5 (1H, s).	474; HPLC tR = 3,01 min.
	62	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,5-158 (2H, m), 1,59 - 1,89 (11H, m), 1,9-1,97 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,12-2,2 (1H, m), 2,41 - 2,46 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,70 - 3,74 (1H, m), 3,93-4,0 (1H, m), 6,13 (1H, d), 7,56 (1H, m), 7,65 (1H, d), 12,2 (1H, s).	458; HPLC tR = 3,16 min.
	63	ácido (3R)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,03 (t, 3H), 1,61 - 2,09 (m, 16H), 2,24 - 2,42 (m, 2H), 3,17 - 3,31 (m, 3H), 3,48 - 3,72 (m, 2H), 3,79 (d, 2H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)	444

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	64	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,94 (t, 3H), 1,45 - 2,23 (m, 18H), 2,19 (d, 2H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,96 - 3,10 (m, 3H), 3,28 - 3,44 (m 1H), 3,46 - 3,59 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,91 - 3,98 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)	458
	65	ácido (2S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,95 (t, 3H), 1,42 - 2,14 (m, 19H), 2,20 - 2,37 (m, 1H), 2,81 - 2,97 (m, 1H), 2,99 - 3,14 (m, 1H), 3,37 - 3,59 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,56 - 7,69 (m, 2H), 12,21 - 12,66 (m, 1H)	444
	66	ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,96 (t, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,50 (d, 2H), 1,56 - 1,86 (m, 10H), 1,91 (s, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,22 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,89 - 3,99 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 7,53 - 7,70 (m, 2H), 11,80 - 12,82 (m, 1H)	456
	67	ácido (3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 1,03 (t, 3H), 1,60 - 2,11 (m, 16H), 2,21 - 2,41 (m, 2H), 3,15 - 3,29 (m, 3H), 3,46 - 3,71 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	444
	68	ácido 4-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,52 (2H, t), 1,58 - 1,66 (2H, m), 1,72 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 1,84 (6H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,06 - 2,09 (2H, m), 3,00 (2H, d), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,61 - 3,67 (1H, m), 3,77 - 3,80 (1H, m), 3,96 - 4,02 (2H, m), 4,19 - 4,23 (2H, m), 6,56 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,90 (1H, s)	460; HPLC tR = 2,76 min.

Intermedio 5

N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida



5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (8,72 ml, 100,00 mmol) a ácido 2,6-dicloronicotínico (9,60 g, 50 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,039 ml, 0,50 mmol) en DCM a 20 °C durante un periodo de 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se azeotropó con tolueno para proporcionar el cloruro de ácido bruto, que se disolvió en DCM (25mL) y se añadió en porciones a una disolución agitada de hidrocloreuro de 2-adamantanamina (9,39 g, 50,00 mmol) y N-Etilidiisopropilamina (26,1 ml, 150,00 mmol) en DCM enfriado hasta 0°C, durante un periodo de 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas.

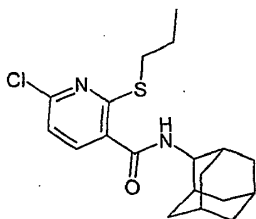
10 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se agitó con agua (50mL) durante 10 min y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2x25 mL) y se secó a vacío para proporcionar N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (16,01 g, 98%) como un sólido de color crema, que se utilizó con purificación adicional.

15 ¹H NMR (400,132 MHz, CDCl₃) δ 1,69 - 1,76 (2H, m), 1,79 (2H, s), 1,82 - 1,96 (8H, m), 2,07 (2H, s), 4,27 (1H, d), 6,92 - 7,01 (1H, m), 7,39 (1H, d), 8,19 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 325; HPLC t_R = 2,66 min.

Intermedio 6

N-(2-adamantil)-6-cloro-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida

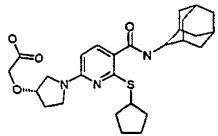
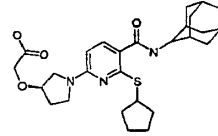


20 Se añadió propanotiol (1,45 mL, 16 mmol) a N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (5,2 g, 16 mmol), y carbonato de sodio (5,09 g, 48 mmol) en DMF (50 mL) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua (2 x 3 x 50 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto que se recristalizó a partir de 15% acetato de etilo/hexano para dar N-(2-adamantil)-6-cloro-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida (4,9 g, 84%)

25 ¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, 3H), 1,63 - 1,84 (m, 6H), 1,85 - 1,99 (m, 8H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)

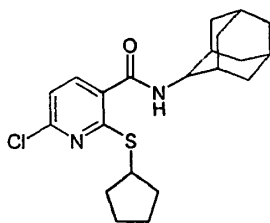
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 365; HPLC t_R = 3,23min.

30 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 7 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	69	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,6- 2,07 (20H, m), 2,13 - 2,21 (4H, m), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,15 - 4,25 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,35 - 4,37 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,90 (1H, d)	500; HPLC t _R = 3,19 min.
	70	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,6- 2,07 (20H, m), 2,13 - 2,21 (4H, m), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,15 - 4,25 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,3 5 - 4,3 7 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,90 (1H, d)	500; HPLC t _R = 3,21 min.

Intermedio 7:

N-(2-adamantil)-6-cloro-2-ciclopentilsulfanil-piridina-3-carboxamida



5

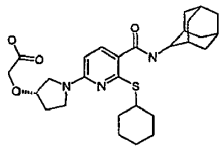
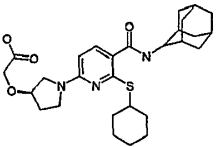
Se añadió carbonato de sodio anhidro (2,201 mL, 52,58 mmol) en una porción a N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (5,7 g, 17,53 mmol) y ciclopentil mercaptano (1,885 mL, 17,53 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas.

10 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (150 mL), y se lavó con agua (2x75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. Éste se trituró con 4:1 isohexano:EtOAc para dar el producto deseado (5,6g, 82%) en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,60 -1,94 (18H, m), 2,02-2,1 (2H, m), 2,21 - 2,27 (2H, m), 4,12 - 4,19 (1H, m), 4,26 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,89 (1H, d)

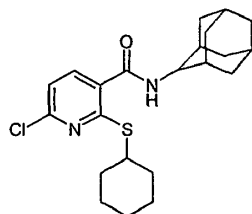
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 391; HPLC t_R = 3,62 min.

15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 8 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	71	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,3- 2,3 (26H, m), 3,57-3,78 (4H, m), 3,94- 4,05 (1H, m), 4,17 (2H, s), 4,25-4,3 (1H, m), 4,35-4,4 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,93 (1H, d)	514; HPLC t _R = 3,36 min.
	72	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,2-1,49 (5H, m), 1,51 - 1,64 (3H, m), 1,66-1,9 (10H, m), 1,9-1,96 (2H, m), 2,06-2,2 (6H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,53 - 3,62 (3H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 3,92- 4,0 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,3-4,35 (1H, s), 6,16 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,5 (1H, s).	514; HPLC t _R = 3,38 min.

Intermedio 8:

N-(2-adamantil)-6-cloro-2-ciclohexilsulfanil-piridina-3-carboxamida



5

Se añadió carbonato de sodio anhidro (2,201 mL, 52,58 mmol) en una porción a N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (5,7 g, 17,53 mmol) y ciclohexil mercaptano (2,14 mL, 17,53 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas.

10

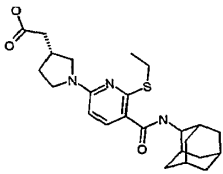
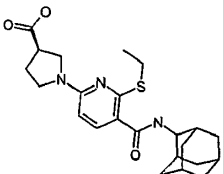
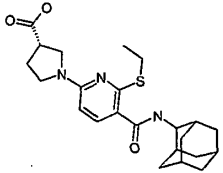
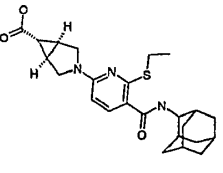
La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (150 mL), y se lavó con agua (2x75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. Éste se trituró con 4:1 isohexano:EtOAc para dar el producto deseado (6,5g, 92%) en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (1H, s), 1,36 - 1,42 (2H, m), 1,42 (2H, d), 1,45 (1H, s), 1,49 (1H, d), 1,53 (1H, s), 1,58 (1H, t), 1,70 (4H, d), 1,77 (1H, s), 1,82 (6H, d), 1,95 (2H, s), 1,97 - 2,00 (2H, m), 2,06 - 2,09 (2H, m), 3,76 (1H, t), 3,99 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,69 - 7,71 (1H, m), 8,28 (1H, d)

15

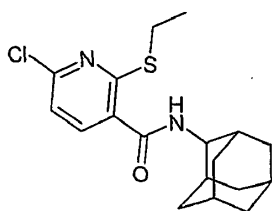
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 405; HPLC t_R = 3,77 min.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 9 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	73	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-il]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,38 (t, 3H), 1,61 - 1,80 (m, 5H), 1,81 - 2,09 (m, 9H), 2,19 - 2,33 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 2,74 (quintete, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 3,24 (q, 2H), 3,49 (q, 1H), 3,60 - 3,73 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 4,42 - 4,82 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	444
	74	ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,38 (t, 3H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 3,24 (q, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	430
	74 b	ácido (3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,38 (t, 3H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 3,24 (q, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	430
	75	ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,38 (t, 3H), 1,58 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 2,09 (m, 10H), 2,33 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 4,22 - 4,28 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)	442

Intermedio 9

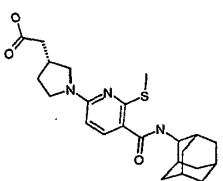
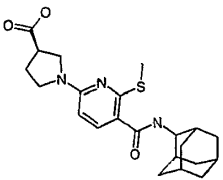
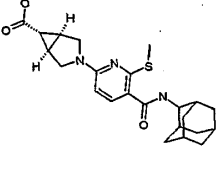
N-(2-adamantil)-6-cloro-2-etilsulfanil-piridina-3-carboxamida



Se añadió etanolol (0,433 mL, 5,84 mmol) a N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (2 g, 6,15 mmol), y carbonato de sodio (1,955 g, 18,45 mmol) en DMF (12 mL) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 3 x 20 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar producto bruto que se recristalizó a partir de 15% acetato de etilo/hexano para dar N-(2-adamantil)-6-cloro-2-etilsulfanil-piridina-3-carboxamida (1,489 g, 69%)

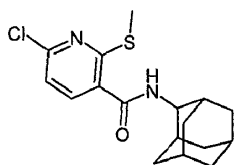
¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H), 1,66 - 1,81 (m, 4H), 1,85 - 1,96 (m, 8H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 3,26 (q, 2H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,89 (d, 1H) m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 351; HPLC t_R = 3,05 min.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 10 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	76	ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,61 - 1,82 (m, 5H), 1,81 - 2,11 (m, 10H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 2,53 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,65 - 2,79 (m, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,72 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	430
	77	ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,62 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,10 (m, 10H), 2,26 - 2,40 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,25 (quintete, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H)	416
	78	ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,53 - 2,10 (m, 15H), 2,34 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,59 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,84 (d, 1H)	428

Intermedio 10

N-(2-adamantil)-6-cloro-2-metilsulfanil-piridina-3-carboxamida



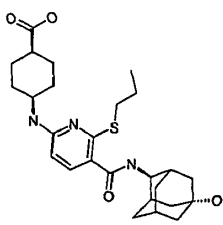
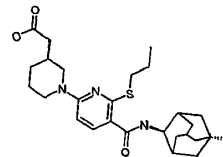
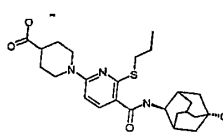
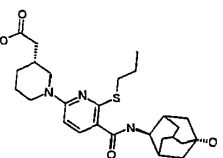
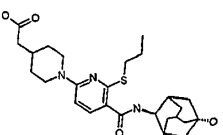
5 Se añadió tiometóxido de sodio (0,409 g, 5,84 mmol) a N-(2-adamantil)-2,6-dicloro-piridina-3-carboxamida (2 g, 6,15 mmol) en DMA (10 mL) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 3 x 20 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó por cristalización a partir de EtOAc/isohexano para dar N-(2-adamantil)-6-cloro-2-metilsulfanil-piridina-3-carboxamida (1,150 g, 55,5%) en forma de un sólido blanco

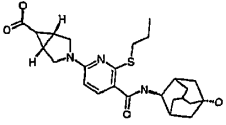
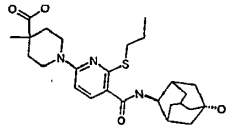
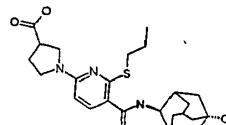
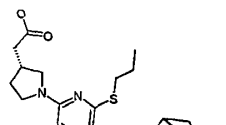
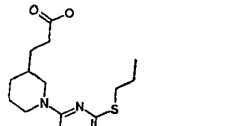
¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,65 - 1,82 (m, 4H), 1,85 - 1,98 (m, 8H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)

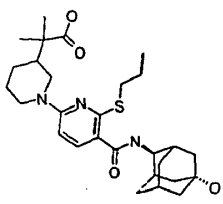
10 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 337; HPLC t_R = 2,97 min.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 12 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	79	ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,99 (3H, t), 1,35-1,43 (2H, m), 1,59 - 1,8 (9H, m), 1,96-2,14 (5H, m), 2,16- 2,28 (1H, m), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,53 - 2,63 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,10 (1H, dd), 3,4 - 3,5 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,71-3,8 (1H, m), 3,9-3,97 (1H, m), 4,42 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,2 (1H, s).	474; HPLC t _R = 2,08 min.
	80	ácido 4-[[[5-[[[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (t, 3H), 1,15 - 1,42 (m, 4H), 1,43 - 2,21 (m, 21H), 3,00 (t, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,65 (m, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,96 - 7,09 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 11,32 - 12,50 (m, 1H)	502
	81	ácido 4-[[[5-[[[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (t, 3H), 1,13 - 1,49 (m, 7H), 1,51 - 1,75 (m, 8H), 1,86 - 2,07 (m, 9H), 2,09 - 2,22 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,64 - 3,79 (m, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H)	488

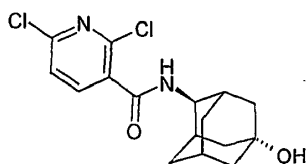
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	82	ácido 4-[[5-[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,95 (t, 3H), 1,32 (d, 2H), 1,47 - 1,80 (m, 13H), 1,81 - 2,09 (m, 8H), 2,33 - 2,45 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 4,02 (m, 1H), 4,20 - 4,56 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 2H)	488
	83	ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,95 (3H, t), 1,24 - 1,48 (4H, m), 1,56 - 1,72 (9H, m), 1,81 - 1,88 (2H, m), 1,93 - 2,07 (5H, d), 2,13 - 2,27 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90 - 3,06 (3H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	488; HPLC tR =2,19 min
	84	ácido 1-[5-[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,44 - 1,75 (9H, m), 1,82 - 1,89 (2H, m), 1,93 - 2,07 (6H, m), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,96 - 3,10 (4H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,23 - 4,30 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,55 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,28 (1H, s)	474; HPLC tR =2,06 min
	85	ácido 2-[(3R)-1-[5-[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,95 (3H, t), 1,22 - 1,49 (4H, m), 1,55 - 1,74 (6H, m), 1,78 - 1,90 (3H, m), 1,92 - 2,07 (7H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90 - 3,06 (3H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,17 - 4,24 (1H, m), 4,26 - 4,33 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	488; HPLC tR =2,21 min
	86	ácido 2-[1-[5-[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,95 (3H, t), 1,09 - 1,20 (2H, m), 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,5 - 1,74 (10H, m), 1,92 - 2,06 (6H, m), 2,17 (2H, d), 2,88 - 2,99 (4H, m), 3,83 - 3,89 (1H, m), 4,32 - 4,39 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,11 (1H, s)	488; HPLC tR =2,13 min

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	87	ácido (1R,5S)-3-[5-[[2-(2-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,29 - 1,40 (3H, m), 1,58 - 1,74 (8H, m), 1,92 - 2,06 (5H, m), 2,18 - 2,21 (2H, m), 3,01 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,79 (2H, d), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,28 (1H, s)	472; HPLC tR =2,03 min
	88	ácido 1-[5-[[2-(2-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metil-piperidina-4-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,17 (3H, s), 1,31 - 1,40 (4H, m), 1,57 - 1,74 (8H, m), 1,92 - 2,07 (7H, m), 2,95 - 3,01 (2H, m), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 3,95 - 4,03 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,44 (1H, s)	488; HPLC tR =2,22 min
	89	ácido 1-[5-[[2-(2-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,59 - 1,74 (8H, m), 1,93 - 2,07 (5H, m), 2,11 - 2,28 (2H, m), 3,00 - 3,04 (2H, m), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,42 - 3,56 (2H, m), 3,60 - 3,70 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,53 (1H, s)	460; HPLC tR =2,2 min
	90	ácido 2-[(3R)-1-[5-[[2-(2-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,59 - 1,73 (9H, m), 1,92 - 2,08 (5H, d), 2,14 - 2,18 (1H, m), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 3,08 - 3,12 (1H, m), 3,38 - 3,43 (1H, m), 3,52 - 3,60 (1H, m), 3,68 - 3,76 (1H, m), 3,87 - 3,88 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,13 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,18 (1H, s)	474; HPLC tR =2,11 min
	91	ácido 3-[1-[5-[[2-(2-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,17 - 1,22 (2H, m), 1,31 - 1,57 (6H, m), 1,59 - 1,75 (8H, m), 1,79 - 1,87 (1H, m), 1,93 - 2,08 (5H, m), 2,29 (2H, t), 2,63 - 2,69 (1H, m), 2,91 - 3,07 (3H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 4,17 - 4,23 (1H, m), 4,27 - 4,33 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,60 (2H, d), 12,00 (1H, s)	500; HPLC tR =2,30 min

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	92	ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoyl]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,09 -1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,31 - 1,41 (4H, m), 1,55 - 1,66 (6H, m), 1,71 (4H, m), 1,95 - 2,04 (5H, m), 2,66 (1H, t), 2,80 (1H, t), 2,87 - 2,91 (1H, m), 3,09 - 3,16 (1H, m), 3,40 (2H, q), 3,86 (1H, s), 4,35 (1H, d), 4,45 (1H, d), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,25 (1H, s)	516; HPLC t _R = 2,44 min.

Intermedio 11

2,6-dicloro-N-((2r,5s)-5-hidroxiadamantan-2-il)nicotinamida



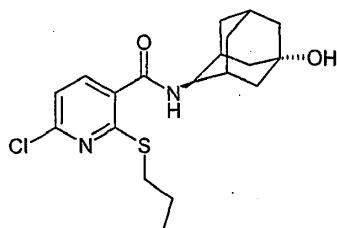
- 5 Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,6-dicloronicotinoilo (25,2 g, 119,60 mmol) en DCM (100 mL) a una suspensión agitada de 4-aminoadamantan-1-ol (20,00 g, 119,6 mmol) y N-Etilidiisopropilamina (24,83 mL, 143,52 mmol) en THF (400 mL) a 20°C, durante un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua secuencialmente (100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2,6-dicloro-N-((5-hidroxiadamantan-2-il)nicotinamida (20,65g, 51%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,60 - 1,67 (4H, d), 1,69 - 1,76 (2H, m), 1,87 - 1,94 (2H, m), 1,99 - 2,00 (1H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 3,91 - 3,96 (1H, m), 4,47 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, d)

- 15 m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 339; HPLC t_R = 1,59 min.

Intermedio 12

6-cloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida



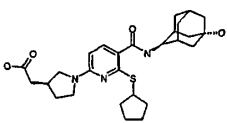
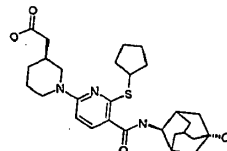
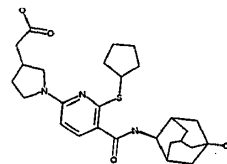
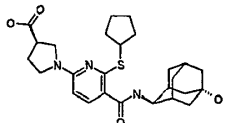
- 20 Se añadió 1-propanotiol (1,327 mL, 14,65 mmol) en una porción a 2,6-dicloro-N-((5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (5 g, 14,65 mmol) y carbonato sódico (4,66 g, 43,96 mmol) en DMF (50 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió, se evaporó, se añadió DCM (250 mL) y la mezcla se lavó con agua (3x50 mL) y salmuera (50mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta obtener un sólido amarillo pálido,

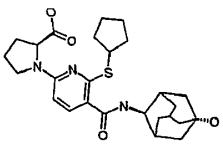
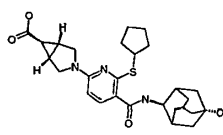
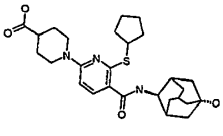
pegajoso. Éste se trituro con 4:1 hexano:acetato de etilo, se filtró y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (5,0g, 90%).

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, t), 1,22 - 1,3 (2H, m), 1,5 - 1,7 (8H, m), 1,85 - 1,96 (3H, m), 1,97-2,03 (2H, s), 3,0 (2H, t), 3,83-3,9 (1H, m), 4,34 (1H, s), 7,2 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,18 (1H, d)

5 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 381; HPLC t_R = 2,34 min.

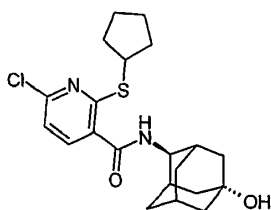
Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 13 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH ⁺
	93	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,33-1,4 (2H, m), 1,45-1,78 (13H, m), 1,9-2,2 (8H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,53 - 2,58 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,5-3,62 (1H, m), 3,63 - 3,75 (1H, m), 3,84-3,9 (1H, m), 3,95 - 4,04 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,64 (1H, d), 12,2 (1H, s).	500; HPLC t_R = 2,25 min.
	94	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,22-1,74 (17H, d), 1,82 - 2,26 (11 H, m), 2,72 - 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,93 - 4,01 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 4,26 - 4,32 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,61 (1H, d), 12,08 (1H, s)	514; HPLC t_R = 2,34 min
	95	ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,31 - 1,37 (2H, m), 1,49 - 1,73 (13H, m), 1,94 - 2,18 (8H, m), 2,42 (2H, d), 2,53 - 2,60 (1H, m), 3,08 - 3,12 (1H, m), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,53 - 3,60 (1H,m), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,96 - 4,04 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,14 (1H, s)	500; HPLC t_R = 2,22 min.
	96	ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,50 - 1,73 (12H, m), 1,92 - 2,38 (9H, m), 3,19 - 3,24 (1H, m), 3,46 - 3,53 (2H, m), 3,61 - 3,68 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,46 (1H, s)	486; HPLC t_R = 2,14 min.

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	97	ácido (2S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-(((2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoiil)piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,32 - 1,73 (14H, m), 1,92 - 2,07 (9H, m), 2,17 - 2,34 (2H, m), 3,41 - 3,57 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,95 - 4,02 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,50 - 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, d), 7,58 - 7,63 (2H, m), 12,40 (1H, s)	486; HPLC t _R = 2,06 min.
	98	ácido (1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-(((2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoiil)piridin-2-il]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano-6-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,32 - 1,39 (3H, m), 1,49 - 1,72 (12H, m), 1,93 - 2,04 (5H, m), 2,09 - 2,21 (4H, m), 3,48 - 3,53 (2H, m), 3,78 - 3,88 (3H, m), 3,95 - 4,02 (1H, m), 4,36 (1H, s), 6,14 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,61 (1H, d), 12,19 (1H, s)	498; HPLC t _R = 2,15 min.
	99	ácido 1-[6-ciclopentilsulfanil-5-(((2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoiil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,30 - 1,37 (2H, m), 1,47 - 1,73 (14H, m), 1,84 - 1,88 (2H, m), 1,94 - 2,14 (7H, m), 2,52 - 2,62 (1H, m), 3,03 - 3,10 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,93 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,29 (2H, m), 4,36 (1H, s), 6,53 (1H, d), 7,59 - 7,64 (2H, m), 12,19 (1H, s)	500; HPLC t _R = 2,21 min.

Intermedio 13

6-cloro-2-ciclopentilsulfanil-N-((2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida



- 5 Este intermedio se preparó en un modo análogo a aquel del intermedio 12 1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,31 - 1,37 (2H, m), 1,47 - 1,74 (12H, m), 1,94 - 2,00 (3H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,12 - 2,20 (2H, m), 3,90 - 3,97 (2H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,22 (1H, d)

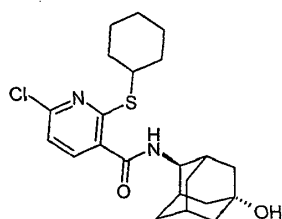
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 407; HPLC t_R = 2,52 min.

- 10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 14 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	100	ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,21 - 1,85 (m, 16H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 2,05 - 2,36 (m, 6H), 2,48 - 2,58 (m, 2H), 2,74 (quintete, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,48 (q, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 1H), 3,92 - 4,05 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,92 (d, 1H)	514
	101	ácido (2S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 1,13 - 1,76 (m, 17H), 1,80 - 2,11 (m, 10H), 2,16 - 2,39 (m, 1H), 2,94 - 3,66 (m, 1H), 3,74 - 3,89 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 2H)	500
	102	ácido (3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 1,16 - 1,50 (m, 7H), 1,49 - 1,84 (m, 9H), 1,85 - 2,10 (m, 7H), 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,03 - 3,55 (m, 3H), 3,56 - 3,69 (m, 2H), 3,71 - 3,91 (m, 2H), 4,30 - 4,48 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)	500
	103	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 - 1,46 (9H, m), 1,55 - 1,76 (10H, m), 1,80 - 2,07 (9H, m), 2,13 - 2,27 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,93 - 3,01 (1H, m), 3,68 - 3,77 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 4,17 - 4,28 (2H, m), 4,37 (1H, s), 6,48 (1H, d), 7,58 - 7,63 (2H, m), 12,09 (1H, s)	528; HPLC tR =2,47 min

Intermedio 14

6-cloro-2-ciclohexilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida

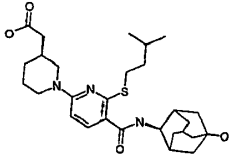
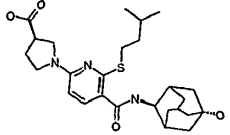
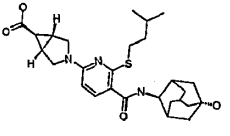


Este intermedio se preparó en un modo análogo a aquel del intermedio 12

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 - 1,48 (7H, m), 1,56 - 1,74 (9H, m), 1,92 - 2,09 (7H, m), 3,74 - 3,79 (1H, m), 3,88 - 3,93 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,23 (1H, d)

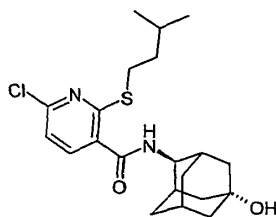
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 421; HPLC t_R = 2,64 min.

- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 15 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	104	ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoi]]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,89 (6H, d), 1,22 - 1,56 (6H, m), 1,59 - 1,74 (8H, m), 1,79 - 2,06 (7H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,00 (2H, m), 3,03 - 3,11 (1H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,21 - 4,29 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	516; HPLC t _R = 2,46min.
	105	ácido (3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoi]]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,91 (6H, d), 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,49 - 1,56 (2H, m), 1,62 - 1,73 (7H, m), 1,92 - 2,08 (5H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 3,04 - 3,10 (2H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 3,45 - 3,53 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 3,87 - 3,88 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,45 (1H, s)	488; HPLC t _R = 2,25 min.
	106	ácido (1R,5S)-3-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoi]]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,91 (6H, d), 1,30 - 1,40 (3H, m), 1,48 - 1,54 (2H, m), 1,62 - 1,73 (7H, m), 1,92 - 2,07 (5H, m), 2,18 - 2,22 (2H, m), 3,04 - 3,08 (2H, m), 3,47 - 3,54 (2H, m), 3,79 - 3,87 (3H, m), 4,37 (1H, s), 6,15 (1H, d), 7,57 - 7,62 (2H, m), 12,20 (1H, s)	500; HPLC t _R = 2,26 min.

Intermedio 15

6-cloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)-2-(3-metilbutilsulfanil)piridina-3-carboxamida



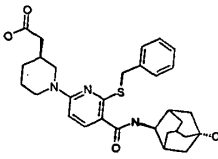
10

Este intermedio se preparó en un modo análogo a aquel del intermedio 12

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 - 0,98 (6H, m), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,48 - 1,53 (2H, m), 1,62 - 1,74 (7H, m), 1,94 - 2,00 (3H, m), 2,07 - 2,10 (2H, m), 3,07 - 3,11 (2H, m), 3,89 - 3,94 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,23 (1H, d)

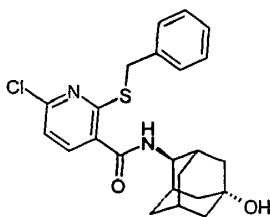
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 409; HPLC t_R = 2,61 min.

- 5 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 16 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH $^+$
	107	ácido 2-[(3S)-1-[6-bencilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) 1,21 - 1,46 (4H, m), 1,57 - 1,73 (8H, m), 1,78 - 2,05 (7H, m), 2,11 - 2,24 (2H, m), 2,72 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 3,82 - 3,87 (1H, m), 4,17 - 4,35 (4H, m), 6,51 (1H, d), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,26 - 7,28 (2H, m), 7,35 - 7,37 (2H, m), 7,65 - 7,70 (2H, m)	536, HPLC t_R =2,30 min

Intermedio 16

2-bencilsulfanil-6-cloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida



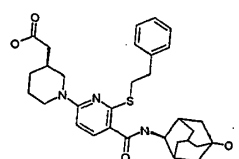
10

Este intermedio se preparó en un modo análogo a aquel del intermedio 12 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 - 1,35 (2H, m), 1,58 - 1,73 (6H, m), 1,89 - 2,06 (5H, m), 3,86 - 3,90 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,44 (1H, s), 7,21 7,25 (1H, m), 7,28 - 7,32 (3H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,78 (1H, d), 8,30 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 429; HPLC t_R = 2,44 min.

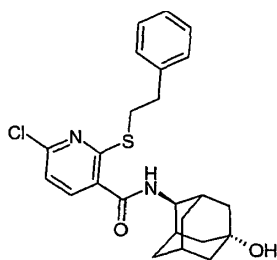
- 15 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 17 y un material de partida de aminoéster apropiado:

20

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	108	ácido 2-[(3S)-1-[5-[[2-(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-fenilsulfanil 1-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,21 - 1,51 (4H, m), 1,59 - 1,74 (7H, m), 1,79 - 2,06 (8H, m), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,74 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 3,02 (3H, m), 3,22 - 3,40 (2H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,24 - 4,30 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,18 - 7,31 (5H, m), 7,62 - 7,68 (2H, d), 12,17 (1H, s)	550; HPLC t _R =2,41 min

Intermedio 17

6-cloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)-2-fenilsulfanil-piridina-3-carboxamida

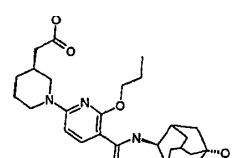


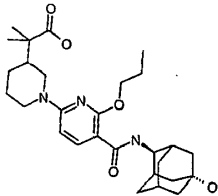
5

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 - 1,37 (2H, m), 1,60 - 1,66 (4H, m), 1,68 - 1,75 (2H, m), 1,91 - 2,08 (5H, m), 2,89 - 2,93 (2H, m), 3,27 - 3,33 (2H, m), 3,87 - 3,92 (1H, m), 4,46 (1H, s), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,30 - 7,34 (5H, m), 7,77 (1H, d), 8,30 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 443; HPLC t_R = 2,59 min

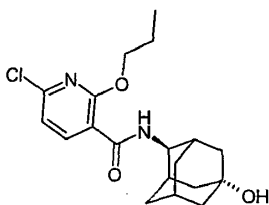
10 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 18 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	109	ácido 2-[(3S)-1-[5-[[2-(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,00 (3H, t), 1,23 - 1,34 (1H, m), 1,38 - 1,51 (3H, m), 1,63 - 1,93 (13H, m), 1,99 2,08 (3H, m), 2,13 - 2,28 (2H, m), 2,79 - 2,86 (1H, m), 2,98 - 3,06 (1H, m), 3,97 4,02 (1H, m), 4,09 - 4,16 (1H, m), 4,22 - 4,28 (1H, m), 4,32 - 4,40 (2H, m), 4,42 (1H, s), 6,44 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 12,09 (1H, s)	472; HPLC t _R =2,21 min

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	110	ácido 2-[1-[5-[[[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,99 (3H, t), 1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,39 (2H, t), 1,47 (2H, d), 1,66 (5H, m), 1,73 (6H, m), 1,78 - 1,86 (2H, m), 2,02 - 2,07 (3H, m), 2,69 (1H, t), 2,84 (1H, t), 3,90 - 3,95 (1H, m), 4,25 - 4,28 (1H, m), 4,34 - 4,40 (2H, m), 4,42 (1H, s), 4,46 - 4,50 (1H, m), 6,41 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 12,19 (1H, s)	500; HPLC t _R = 2,44 min.

Intermedio 18

6-cloro-N-((2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil)-2-propoxi-piridina-3-carboxamida



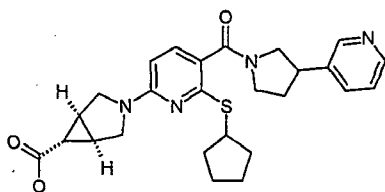
- 5 Se añadió bis-hexametildisililamida de sodio 1,0M en THF (1 ml, 1 mmol) a 2,6-dicloro-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)nicotinamida (341 mg, 1 mmol) y se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-cloro-N-(5-hidroxiadamantan-2-il)-2-propoxinicotinamida (341 mg, 93%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (3H, t), 1,41 - 1,45 (2H, m), 1,64 - 1,67 (4H, m), 1,72 - 1,84 (5H, m), 2,01 - 2,08 (3H, m), 3,96 - 4,01 (1H, m), 4,34 (2H, t), 4,49 (1H, s), 7,22 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,16 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 365; HPLC t_R = 2,39 min

Ejemplo 111

- 15 Ácido (1R,5S,6r)-3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico



- 20 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (102 mg, 2,44 mmol) a una disolución agitada de 3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (400 mg, 0,81 mmol) en metanol (5 mL)/agua (2 mL). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. El volumen del disolvente orgánico se eliminó a vacío y la disolución resultante se acidificó con ácido cítrico 1N. La

suspensión resultante se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución de HCl (pH3, 30mL), salmuera saturada (30mL), luego se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron para proporcionar ácido (1R,5S,6r)-3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (195mg, 50%)

5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) 1,25 (1H, s), 1,40 (1H, s), 1,50 - 1,72 (6H, m), 1,90 - 2,10 (1H, m), 2,10 -2,20 (3H, m), 2,29 - 2,35 (1H, m), 3,30 - 3,55 (5H, m), 3,64 (1H, s), 3,72 - 3,95 (3H, m), 4,01 - 4,07 (1H, m), 6,16 (1H, d), 7,30 - 7,80 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,40 - 8,60 (2H, m), 12,18 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 479

10 El 3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación

15 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,274 mL, 3,15 mmol) a una disolución agitada de ácido 2-(ciclopentiltio)-6-((1R,5S,6r)-6-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)nicotínico (380 mg, 1,05 mmol) en DCM (5 mL)/DMF (1 gota) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (8 mL). La disolución se enfrió hasta 0 °C, luego se trató con una disolución de 3-pirrolidin-3-ilpiridina (171 mg, 1,15 mmol) y trietilamina (0,438 mL, 3,15 mmol) en DCM (5mL). La reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó secuencialmente con ácido cítrico 1N (30 mL), agua (30 mL) y salmuera saturada (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (400 mg, 77%) en forma de un aceite amarillo, m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 493; HPLC tR = 1,84 min.

25 ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,58 -1,70 (4H, m), 1,71 - 1,80 (3H, m), 2,11 - 2,20 (3H, m), 2,25 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,40 - 3,60 (4H, m), 3,69 (4H, s), 3,74 - 3,87 (4H, m), 4,05 - 4,12 (2H, m), 5,99 (1H, d), 7,20 - 7,30 (2H, m), 7,57 (1H, s), 8,40 - 8,60 (1H, m)

El ácido 2-(ciclopentiltio)-6-((1R,5S,6r)-6-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)nicotínico utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación

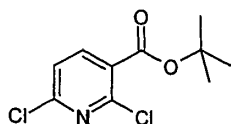
30 Se agitó una disolución de 3-(5-(terc-butoxicarbonil)-6-(ciclopentiltio)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (Intermedio 21, 968 mg, 2,31 mmol) en cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (30 ml, 120,00 mmol) a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar ácido 2-(ciclopentiltio)-6-((1R,5S,6r)-6-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)nicotínico (760 mg, 91%) en forma de un sólido amarillo.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 363; HPLC tR = 2,48 min.

¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,50 - 1,80 (7H, m), 2,10 - 2,25 (2H, m), 2,29 (2H, s), 3,61 - 3,71 (5H, m), 3,80 - 4,00 (2H, m), 4,02 - 4,11 (1H, m), 6,00 (1H, d), 8,03 (1H, d)

35 Intermedio 19

2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de terc-butilo



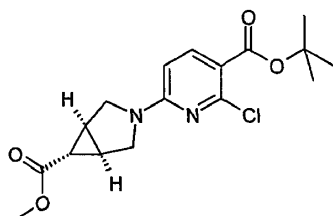
40 Se calentó una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (15 g, 78,13 mmol) en tolueno (170 mL) a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se le añadió N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (74,9 mL, 312,50 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en EtOAc (200 mL), y se lavó en secuencias con NaHCO₃ (100 mL) saturado y salmuera (50 mL) saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 10 a 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2,6-dicloronicotinato de terc-butilo (17,13 g, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H NMR (300,073 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, s), 7,67 (1H, d), 8,23 (1H, d)

Intermedio 20

(1R,5S)-3-[6-cloro-5-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo

5



10

Una suspensión de 3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (2,99 g, 21,16 mmol), 2,6-dicloronicotinato de terc-butilo (5g, 20,15 mmol) y trietilamina (3,37 mL, 24,18 mmol) en DMA (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en EtOAc (150 mL), y se lavó en secuencias con ácido cítrico 1N (50 mL), agua (50 mL), y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 10 a 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(5-(terc-butoxicarbonil)-6-cloropiridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (2,18g, 31%)

15

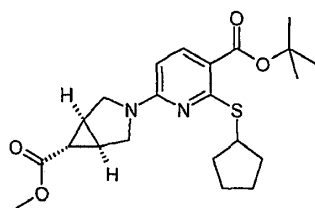
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (1H, t), 1,50 (9H, s), 2,19 - 2,21 (2H, m), 3,50 - 3,53 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,77 (2H, d), 6,12 (1H, d), 7,86 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 353; HPLC t_R = 2,75 min.

Intermedio 21

(1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo

20



25

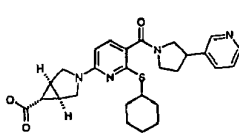
Se añadió ciclopentanotiol (1,157 mL, 10,81 mmol) a una suspensión agitada de terc-butóxido de potasio (0,416 g, 3,71 mmol) en DMA (4ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno, después se trató con una disolución de 3-(5-(terc-butoxicarbonil)-6-cloropiridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-metilo (1,09 g, 3,09 mmol) en DMA (5ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con disolución saturada de NH₄Cl (15 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó secuencialmente con NH₄Cl saturado (25 mL), agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 10 a 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(5-(terc-butoxicarbonil)-6-(ciclopentiltio)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de 1R,5S,6r)-metilo (0,968 g, 74,9%) en forma de un aceite incoloro.

30

¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,55 - 1,82 (16H, m), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,27 (2H, t), 3,60 (2H, d), 3,70 (3H, s), 3,87 (2H, d), 4,00 - 4,08 (1H, m), 5,95 (1H, d), 7,90 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 419; HPLC tR = 3,43 min.

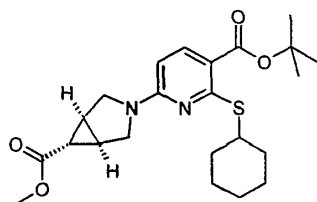
Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 111, usando el Intermedio 22 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	112	ácido (1S,5R)-3-[6-ciclohexilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,20 - 1,32 (4H, m), 1,38 - 1,45 (4H, m), 1,60 (1H, d), 1,72 (2H, s), 1,95 - 2,05 (3H, m), 2,18 (2H, s), 2,29 - 2,35 (1H, m), 3,25 - 3,49 (4H, m), 3,71 (4H, d), 6,16 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,65 - 7,80 (1H, m), 8,45 - 8,50 (2H, m), 11,80 (1H, br s)	493

5

Intermedio 22

(1R,5S)-3-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo

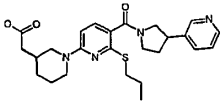
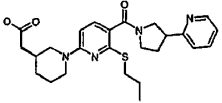
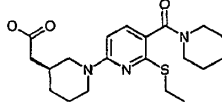
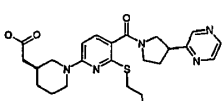
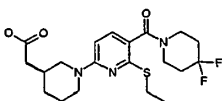


- 10 El Intermedio 22 se preparó a partir del Intermedio 20, usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 21 ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,24 - 1,46 (5H, m), 1,49 (9H, s), 1,52 (1H, t), 1,55 - 1,65 (1H, m), 1,73 - 1,76 (2H, m), 2,00 - 2,10 (2H, m), 2,20 - 2,22 (2H, m), 3,52 (2H, d), 3,63 (3H, s), 3,70 - 3,85 (3H, m), 5,87 (1H, d), 7,83 (1H, d)

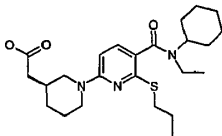
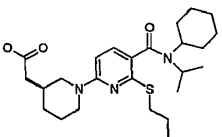
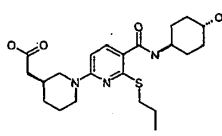
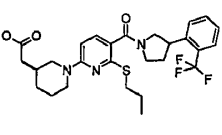
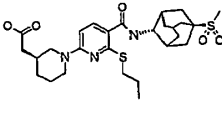
m/z (ESI+) (M+H)+ = 433; HPLC tR = 3,60 min.

- 15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 111, usando el Intermedio 24 y un material de partida de aminoéster apropiado:

20

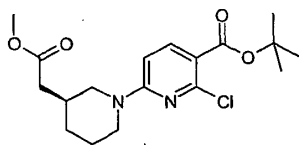
Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	113	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (500,13 MHz, DMSO-d6) 0,99 (3H, t), 1,28 - 1,38 (1H, m), 1,51 - 1,54 (1H, m), 1,66 - 1,74 (3H, m), 1,86 - 1,90 (1H, m), 1,94 - 1,98 (1H, m), 2,01 - 2,05 (1H, m), 2,17 - 2,28 (2H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,80 - 2,86 (1H, m), 3,00 - 3,07 (1H, m), 3,09 - 3,13 (2H, m), 3,38 - 3,45 (1H, m), 3,47 - 3,54 (2H, m), 3,57 - 3,64 (1H, m), 3,82 - 3,86 (1H, m), 4,07 - 4,13 (1H, m), 4,20 - 4,24 (1H, m), 6,48 (1H, d), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,69 (1H, d), 8,44 - 8,46 (1H, m), 8,53 (1H, d), 11,50 (1H, s)	469
	114	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, CDCl3) 0,99 (3H, t), 1,27 (1H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,63 - 1,78 (3H, m), 1,85 - 1,99 (1H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,45 (4H, m), 2,68 - 2,80 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,01 - 3,09 (2H, m), 3,57 - 3,94 (5H, m), 4,10 - 4,30 (2H, m), 6,29 - 6,33 (1H, m), 7,19 - 7,35 (3H, m), 7,60 - 7,70 (1H, m), 8,58 (1H, d)	469
	115	ácido 2-[(3S)-1-[5-(piperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,94 (3H, t), 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,44 - 1,49 (6H, m), 1,58 - 1,70 (5H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,13 - 2,26 (2H, m), 2,71 - 2,76 (2H, m), 2,88 - 2,95 (1H, m), 2,98 - 3,09 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 12,05 (1H, s)	406
	116	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-pirazin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,94 (3H, s), 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,35 - 1,50 (1H, m), 1,61 - 1,65 (3H, m), 1,75 - 1,90 (2H, m), 2,12 - 2,34 (4H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,89 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,01 (2H, m), 3,45 - 3,65 (5H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,36 (1H, d), 8,52 - 8,69 (3H, m), 12,03 (1H, s)	470
	117	ácido 2-[(3S)-1-[5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 1,00 (3H, t), 1,31 - 1,39 (1H, m), 1,53 - 1,77 (4H, m), 1,92 - 2,09 (6H, m), 2,32 (2H, d), 2,75 - 2,82 (1H, m), 2,90 - 3,05 (1H, m), 3,05 - 3,15 (2H, m), 3,67 (4H, br s), 4,17 - 4,30 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,24 (1H, d)	442

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	118	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,00 (3H, t), 1,23 - 1,38 (1H, m), 1,50 - 1,81 (7H, m), 1,93 (1H, d), 2,00 - 2,15 (4H, m), 2,31 (2H, d), 2,39 (1H, br s), 2,73 - 3,01 (4H, m), 3,02 - 3,16 (2H, m), 4,10 - 4,30 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,22 (1H, d)	474
	119	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,00 (3H, t), 1,28 - 1,38 (1H, m), 1,50 - 1,80 (6H, m), 1,83 - 1,95 (3H, m), 2,00 - 2,15 (3H, m), 2,22 - 2,32 (3H, m), 2,70 - 2,82 (1H, m), 2,83 - 3,02 (3H, m), 3,04 - 3,15 (2H, m), 4,22 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,25 (1H, d)	474
	120	ácido 2-[(3S)-1-[5-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,18 - 1,22 (1H, m), 1,40 - 1,53 (3H, m), 1,63 - 1,80 (5H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,30 - 2,36 (2H, m), 2,67 - 2,73 (1H, m), 2,88 - 2,97 (1H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 4,16 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,29 (1H, s), 12,17 (1H, s)	449
	121	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,43 - 0,53 (4H, m), 0,94 (3H, t), 1,10 - 1,20 (1H, m), 1,22 - 1,31 (3H, m), 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,56 - 1,70 (5H, m), 1,73 - 1,91 (7H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,69 - 2,74 (1H, m), 2,89 - 2,96 (1H, m), 2,97 - 3,10 (2H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,15 (1H, d), 4,26 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,30 (1H, d), 12,09 (1H, s)	460
	122	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-ciclopropilmetil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,20 (2H, s), 0,40 (2H, s), 0,94 (3H, t), 1,08 (3H, s), 1,20 - 1,35 (2H, m), 1,20 - 1,59 (13H, m), 1,80 - 1,93 (2H, m), 2,14 - 2,25 (2H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,88 - 2,98 (1H, m), 3,00 - 3,20 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 11,90 (1H, d)	474

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	123	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-etil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,94 (3H, t), 1,08 - 1,31 (5H, m), 1,34 - 1,45 (3H, m), 1,42 - 1,70 (13H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,13 - 2,28 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,95 (1H, t), 3,01 - 3,10 (2H, m), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,22 (1H, d), 12,10 (1H, s)	448
	124	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-propan-2-il-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,93 (3H, t), 1,10 - 1,85 (20H, m), 1,81 - 1,90 (3H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,64 - 2,70 (1H, m), 2,83 - 2,95 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,58 (1H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,16 (1H, d), 12,20 (1H, s)	462
	125	ácido 2-[(3S)-1-[5-[(4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl3) 1,02 (3H, t), 1,31 - 1,51 (5H, m), 1,52 - 1,63 (1H, m), 1,67 - 1,79 (3H, m), 1,90 - 2,17 (7H, m), 2,31 (2H, d), 2,79 - 2,86 (1H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,08 - 3,20 (2H, m), 3,62 - 3,70 (1H, m), 3,85 - 4,03 (1H, m), 4,18 - 4,32 (2H, m), 6,35 (1H, d), 6,53 (1H, d), 7,78 (1H, d)	436
	126	ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,25 (2H, m), 1,64 (7H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 2,18 (2H, m), 2,60 - 3,07 (4H, m), 3,72 (1H, s), 4,00 - 4,13 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,43 (3H, s), 7,65 - 7,88 (3H, m), 12,09 (1H, s)	536; HPLC tR = 2,86 min.
	126b	ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-metilsulfonil-2-adamantilcarbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (700,03 MHz, DMSO-d6) 0,97 (3H, t), 1,20 - 1,32 (2H, m), 1,35 - 1,49 (3H, m), 1,58 - 1,70 (3H, m), 1,79 - 1,90 (2H, m), 1,90 - 2,00 (4H, m), 2,00 - 2,10 (5H, m), 2,10 - 2,25 (3H, m), 2,75 (1H, t), 2,83 (3H, s), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,00 - 3,05 (1H, m), 3,90 (1H, s), 4,20 (1H, d), 4,25 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d)	550; HPLC tR = 2,34 min.

Intermedio 23

2-cloro-6-[(3S)-3-(metoxicarbonilmetil)-1-piperidil]piridina-3-carboxilato de terc-butilo

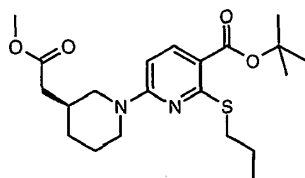


5 El Intermedio 23 se preparó a partir del intermedio 19, usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 20 $^1\text{H NMR}$ (499,8 MHz, CDCl_3) δ 1,23 - 1,31 (1H, m), 1,48 - 1,60 (10H, m), 1,69 - 1,74 (1H, m), 1,87 - 1,90 (1H, m), 2,01 - 2,05 (1H, m), 2,21 - 2,33 (2H, m), 2,80 - 2,85 (1H, m), 3,00 - 3,05 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,18 (2H, d), 6,45 - 6,47 (1H, m), 7,90 - 7,92 (1H, m)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 369; HPLC tR = 2,99 min.

Intermedio 24

6-[(3S)-3-(metoxicarbonilmetil)-1-piperidil]-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxilato de terc-butilo

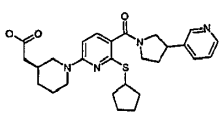
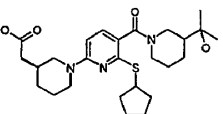


10 El Intermedio 24 se preparó a partir del intermedio 23, usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 21

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (3H, t), 1,30 - 1,37 (1H, m), 1,53 - 1,63 (10H, m), 1,62 - 1,79 (3H, m), 1,89 - 1,93 (1H, m), 2,03 - 2,10 (1H, m), 2,23 - 2,34 (2H, m), 2,74 - 2,87 (1H, m), 2,99 - 3,10 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,28 (2H, t), 6,28 (1H, d), 7,92 (1H, d)

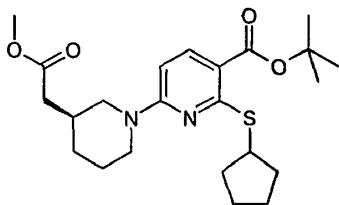
15 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 409; HPLC tR = 3,49 min.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 111, usando el Intermedio 25 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH ⁺
	127	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,45 - 1,80 (8H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,02 - 2,40 (6H, m), 2,71 (1H, t), 2,92 (1H, t), 3,25 - 3,65 (4H, m), 3,70 (1H, s), 4,05 (1H, t), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,30 - 7,40 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,52 (1H, s), 12,05 (1H, s)	495
	128	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,01 - 1,10 (7H, m), 1,17 - 1,70 (13H, m), 1,83 - 1,92 (3H, m), 2,07 - 2,26 (4H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 2,85 - 2,96 (2H, m), 3,97 - 4,04 (1H, m), 4,12 - 4,18 (2H, m), 4,25 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,22 (1H, d), 12,06 (1H, s)	490

Intermedio 25:

2-ciclopentilsulfanil-6-[(3S)-3-(metoxicarbonilmetil)-1-piperidil]piridina-3-carboxilato de terc-butilo



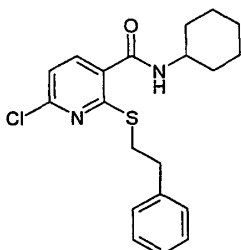
5 El Intermedio 25 se preparó a partir del intermedio 23, usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 21

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 26 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	129	ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,10 - 1,16 (1H, m), 1,20 - 1,35 (5H, m), 1,38 -1,52 (1H, m), 1,57 - 1,92 (7H, m), 2,09 - 2,22 (2H, m), 2,72 - 2,81 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,93 - 3,05 (1H, m), 3,18 - 3,35 (3H, m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 4,25 (2H, t), 6,50 (1H, d), 7,18 - 7,31 (5H, m), 7,64 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,07 (1H, s)	482
	130	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,18 - 1,32 (6H, m), 1,35 - 1,46 (2H, m), 1,53 - 1,65 (2H, m), 1,65 - 1,75 (3H, m), 1,91 - 2,02 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,73 - 2,80 (1H, m), 2,90 - 3,10 (3H, m), 3,35 - 3,49 (2H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,25 - 4,33 (2H, m), 6,38 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,19 - 7,32 (5H, m), 7,81 (1H, d)	482

10 Intermedio 26

6-cloro-N-ciclohexil-2-fenilsulfanil-piridina-3-carboxamida

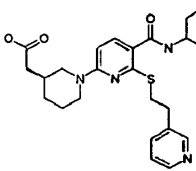


5 A una disolución de 2-feniletanotiol (295 μ l, 2,2 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaHMDS (2,2 ml, 2,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos, luego se añadió a una disolución de 2,6-dicloro-N-ciclohexil-piridina-3-carboxamida (Intermedio 1, 600mg, 2,2 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre ácido cítrico (20 ml) y EtOAc (40 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó (MgSO₄), filtró y evaporó hasta obtener un sólido. Este sólido se trituró con EtOAc/IH (1:9) para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (700mg, 85%).

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-1,35 (5H, m), 1,57 - 1,60 (1H, m), 1,70 - 1,73 (2H, m), 1,78 - 1,85 (2H, m), 2,85 - 2,95 (2H, m), 3,25 - 3,29 (2H, m), 3,65 - 3,72 (1H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,34 (5H, m), 7,79 (1H, d), 8,38 (1H, d)

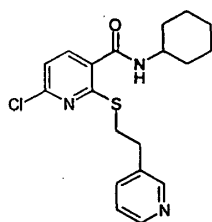
10 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 375; HPLC tR = 3,04 min.

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 27 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	131	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,23 (6H, d), 1,35 - 1,50 (1H, m), 1,57 - 1,87 (8H, m), 2,08 - 2,22 (2H, m), 2,76 (1H, t), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,20 - 3,40 (3H, m), 3,63 - 3,66 (1H, m), 4,26 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,65 - 7,69 (2H, m), 7,82 (1H, d), 8,41 - 8,43 (1H, m), 8,45 (1H, d), 12,20 (1H, s)	483

15 Intermedio 27

6-cloro-N-ciclohexil-2-(2-piridin-3-iletilsulfanil)piridina-3-carboxamida

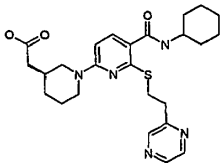


El Intermedio 27 se preparó en un método análogo al intermedio 26

20 ¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 1,16 - 1,34 (3H, m), 1,35 - 1,50 (2H, m), 1,61 - 1,78 (4H, m), 1,95 - 2,07 (1H, m), 2,97 - 3,05 (2H, m), 3,38 - 3,45 (2H, m), 3,92 - 4,04 (1H, m), 6,16 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,76 (1H, d), 8,45 - 8,48 (1H, m), 8,55 (1H, d)

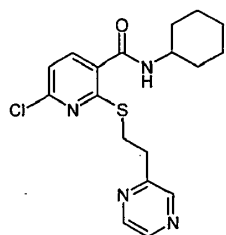
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 376; HPLC tR = 1,49 min.

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 28 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	132	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-pirazin-2-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,05 - 1,35 (5H, m), 1,35 - 1,50 (1H, m), 1,57 - 1,83 (7H, m), 2,09 - 2,24 (2H, m), 2,64 - 2,78 (2H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,13 (2H, t), 3,30 - 3,48 (3H, m), 3,62 (1H, s), 4,28 (2H, d), 6,51 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,56 (2H, s), 12,21 (1H, s)	484

Intermedio 28

6-cloro-N-ciclohexil-2-(2-pirazin-2-iletilsulfanil)piridina-3-carboxamida



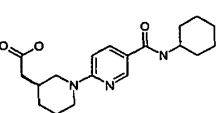
5

El Intermedio 28 se preparó en un método análogo al intermedio 26

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,35 (5H, m), 1,53 - 1,63 (1H, m), 1,68 - 1,75 (2H, m), 1,75 - 1,83 (2H, m), 3,16 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,63 - 3,68 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,59 - 8,61 (2H, m)

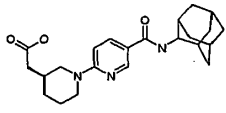
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 377; HPLC tR = 2,20 min.

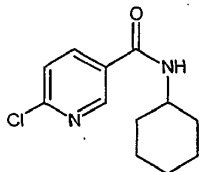
10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 29 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	133	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,01-1,42 (7H, m), 1,47-2,0 (8H, m), 2,14 - 2,20 (2H, m), 2,94 (1H, s), 3,12 (1H, s), 3,72-3,74 (1H, m), 4,24 (2H, d), 7,12 (1H,s), 8,14 (1H,d), 8,22 (1H,S), 8,49 (1H, s)	346; HPLC tR = 1,31 min

Intermedio 29

15 6-cloro-N-ciclohexilnicotinamida

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	134	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)pyridin-2-yl]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 - 1,44 (2H, m), 1,50 (2H, d), 1,68 (3H, d), 1,82 (8H, d), 1,93 (2H, d), 2,14 (3H, d), 2,23 - 2,29 (1H, m), 2,85 (2H, d), 4,01 (1H, t), 4,27 (2H, d), 6,82 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,94 - 7,97 (1H, m), 8,58 (1H, d), 12,18 (1H, s)	398; HPLC tR = 1,77 min



A una disolución de ácido 6-cloronicotínico (778 mg, 5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (565 mg, 5,43 mmol) agitada en diclorometano (25 ml) se le añadió trietilamina (1,5 ml, 10,86 mmol), seguida de EDAC, HCl (1,04 g, 5,43 mmol). Después de 5 minutos, se añadió ciclohexilamina (565 ul, 5 mmol) y se siguió agitando durante otras 16 horas.

- 5 La reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se extrajo con disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml), HCl 1M (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar 6-cloro-N-ciclohexilnicotinamida (950 mg, 79%) en forma de un sólido color crema.

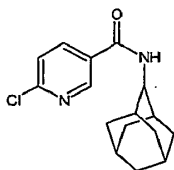
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,12 - 1,18 (1H, m), 1,24 - 1,35 (4H, m), 1,61 (1H, d), 1,73 - 1,75 (2H, m), 1,81 - 1,82 (1H, m), 1,84 (1H, d), 3,74 - 3,78 (1H, m), 7,63 - 7,65 (1H, m), 8,22 - 8,25 (1H, m), 8,49 (1H, d), 8,81 - 8,82 (1H, m)

- 10 MS m/e (M-H)⁺ 237

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 30 y un material de partida de aminoéster apropiado:

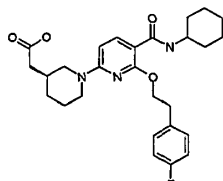
Intermedio 30

- 15 N-adamantan-2-il-6-cloronicotinamida



El Intermedio 30 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 29 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,52 (2H, d), 1,72 (2H, s), 1,78 - 1,85 (6H, m), 1,98 (2H, s), 2,11 (2H, d), 4,04 (1H, t), 7,61 - 7,63 (1H, m), 8,21 - 8,29 (2H, m), 8,79 - 8,80 (1H, m) MS m/e (M+H)⁺ 291

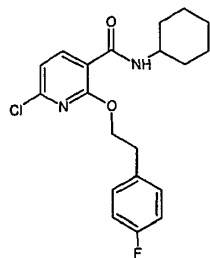
- 20 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 31 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	135	ácido 2-[(3S)-1-[(5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[2-(4-fluorofenil)etoxi]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,91-1,04 (3H, m), 1,21-1,28 (4H, m), 1,55-1,64 (7H, m), 1,82 (1H, d), 2,14 - 2,19 (1H, m), 2,22 - 2,28 (1H, m), 2,90 (2H, d), 3,10 (2H, t), 3,64 (1H, t), 4,16 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,66 - 4,70 (2H, m), 6,44 (1H, d), 7,13 - 7,18 (2H, m), 7,29 - 7,37 (3H, m), 7,99 (1H, d), 12,19 (1H, s)	484; HPLC tR = 2,91 min

Intermedio 31

6-cloro-N-ciclohexil-2-[2-(4-fluorofenil)etoxi]nicotinamida

5



10

Se agitó 2,6-dicloro-N-ciclohexilnicotinamida (Intermedio 1, 273 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). A esta disolución se le añadió alcohol 4-fluorofenético (154 mg, 1,1 mmol) seguido de bis-hexametildisililamida de sodio 1,0M en THF (1,1 ml, 1,1 mmol). El tubo se selló y sometió a calentamiento en microondas a 150 °C (Iniciador Biotage 300W) durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2x20 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre SiO₂ (40 g) eluyendo con acetato de etilo/isohexano 0-40% y proporcionó 6-cloro-N-ciclohexil-2-[2-(4-fluorofenil)etoxi]nicotinamida (153 mg, 40%) en forma de un sólido blanco

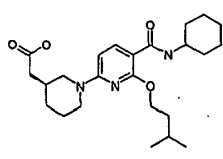
15

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 - 1,33 (5H, m), 1,54 - 1,74 (5H, m), 3,10 (2H, t), 3,65 - 3,72 (1H, m), 4,63 (2H, t), 7,12 - 7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,35 - 7,39 (2H, m), 7,70 (1H, d), 8,11 (1H, d)

MS m/e (M+H)⁺ 377.

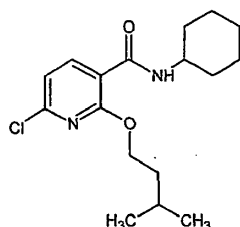
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 32 y un material de partida de aminoéster apropiado:

20

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	136	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-metilbutoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,95 (6H, d), 1,17 - 1,44 (7H, m), 1,55 - 1,68 (6H, m), 1,74 - 1,87 (5H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,96 - 3,02 (1H, m), 3,77 (1H, t), 4,14 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,39 - 4,43 (2H, m), 6,43 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,19 (1H, bs),	432; HPLC tR = 3,04m in

Intermedio 32

6-cloro-N-ciclohexil-2-isoamilnicotinamida

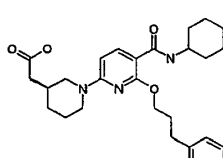


5 El Intermedio 32 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 31

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ0,94 (6H, d), 1,17 - 1,24 (1H, m), 1,28 (2H, d), 1,36 (2H, t), 1,55 - 1,59 (1H, m), 1,63 - 1,71 (2H, m), 1,66 - 1,71 (2H, m), 1,75 - 1,83 (2H, m), 1,85 (1H, s), 3,77 (1H, t), 4,38 (2H, t), 7,20 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,09 (1H, d)

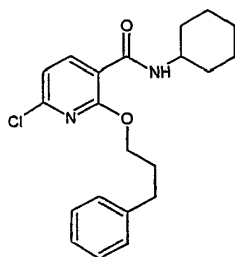
MS m/e (M+H)⁺325

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 33 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	137	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-fenilpropoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,29 (7H, d), 1,54 - 1,67 (4H, m), 1,80 - 1,88 (4H, m), 2,04 - 2,26 (4H, m), 2,78 (3H, d), 2,96 (1H, d), 3,75 - 3,82 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 - 4,40 (2H, m), 6,43 (1H, d), 7,18 - 7,24 (3H, m), 7,29 - 7,32 (2H, m), 7,70 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,17 (1H, s)	480; HPLC tR = 3,07m in

15 Intermedio 33

6-cloro-N-ciclohexil-2-(3-fenilpropoxi)nicotinamida



El Intermedio 33 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 31

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (5H, d), 1,56 (1H, d), 1,69 (2H, d), 1,86 (2H, d), 2,04 - 2,11 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,77 - 3,80 (1H, m), 4,33 (2H, t), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,22 - 7,24 (2H, m), 7,28 - 7,32 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,07 (1H, d)

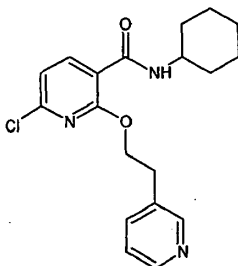
5 MS m/e (M+H) $^+$ 373.

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 34 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH $^+$
	138	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) 0,94 (2H, d), 1,05-1,35(4H, m), 1,39- 1,70 (7H, m), 1,84 (2H, d), 2,14 - 2,20 (1H, m), 2,22 - 2,28 (1H, m), 2,83 (1H, d), 3,00 (1H, d), 3,14 (2H, t), 3,64 (1H, t), 4,15 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,69 - 4,73 (2H, m), 6,44 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,35 - 7,38 (1H, m), 7,75 - 7,77 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,45 - 8,47 (1H, m), 8,54 (1H, d), 12,19 (1H, s)	467;H PLC tR = 1,67 min

10 Intermedio 34

6-cloro-*N*-ciclohexil-2-(2-piridin-3-iletoxi)nicotinamida

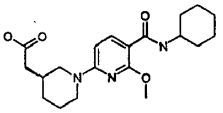


El Intermedio 34 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 31

15 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 - 1,05 (1H, m), 1,08 (1H, s), 1,10 - 1,11 (1H, m), 1,14 - 1,18 (1H, m), 1,25 (1H, d), 1,53 - 1,57 (1H, m), 1,62 - 1,66 (2H, m), 1,69 - 1,74 (2H, m), 3,13 (2H, t), 3,66 - 3,70 (1H, m), 4,65 (2H, t), 7,21 (1H, d), 7,33 - 7,36 (1H, m), 7,73 - 7,78 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,45 - 8,46 (1H, m), 8,54 (1H, d)

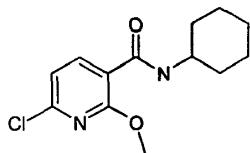
MS m/e (M+H) $^+$ 360

Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 35 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	139	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,31 (7H, d), 1,62 (4H, d), 1,84 (4H, d), 2,19 (2H, d), 2,79 - 2,84 (1H, m), 3,01 (1H, d), 3,75 - 3,78 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,30 (1H, d), 6,43 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,99 (1H, d), 12,19 (1H, s)	376; HPLC tR = 2,45 min

5 Intermedio 35

6-cloro-N-ciclohexil-2-metoxinicotinamida

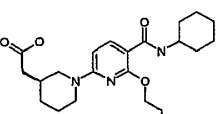


El Intermedio 35 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 31

¹H NMR (499,8 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (1H, d), 1,27 - 1,37 (4H, m), 1,57 - 1,59 (1H, m), 1,71 (2H, t), 1,83 (2H, d), 3,77 (1H, d), 3,97 (3H, d), 7,19 - 7,21 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,05 - 8,07 (1H, m)

MS m/e (M+H)⁺ 269

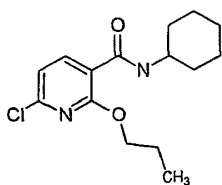
Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 36 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	140	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,02 (3H, t), 1,19 - 1,44 (7H, m), 1,56 (1H, d), 1,66 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,13 2,26 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,99 (1H, t), 3,77 (1H, t), 4,13 (1H, d), 4,23 - 4,35 (3H, m), 6,43 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,17 (1H, s)	404; HPLC tR = 2,79 min

15

Intermedio 36

6-cloro-N-ciclohexil-2-propoxinicotinamida



El Intermedio 36 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 31

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (3H, t), 1,17 - 1,39 (5H, m), 1,54 - 1,57 (1H, m), 1,67 - 1,70 (2H, m), 1,75 - 1,81 (2H, m), 1,84 (2H, s), 3,76 - 3,79 (1H, m), 4,30 (2H, t), 7,20 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,09 (1H, d)

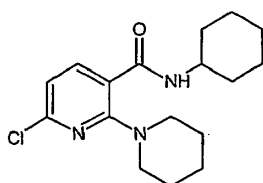
5 MS m/e (M+H) $^+$ 297

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 37 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH $^+$
	141	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(1-piperidil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) 1,16 (1H, d), 1,21 (1H, s), 1,25 (2H, d), 1,31 (1H, s), 1,34 (1H, s), 1,42 (1H, d), 1,54 (2H, d), 1,63 - 1,64 (5H, m), 1,71 (2H, d), 1,81 (2H, d), 1,86 (2H, s), 1,90 (1H, s), 2,12 - 2,17 (1H, m), 2,20 - 2,26 (1H, m), 2,72 - 2,97 (2H, m), 3,01 - 3,03 (4H, m), 3,71 (1H, t), 4,15 (1H, d), 4,22 (1H, d), 6,44 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,69 (1H, d), 12,16 (1H, s)	429; HPLC tR = 1,82 min

10 Intermedio 37

6-cloro-N-ciclohexil-2-piperidin-1-ilnicotinamida

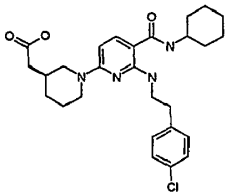


15 Se sellaron 2,6-dicloro-N-ciclohexilnicotinamida (273 mg, 1 mmol), piperidina (109 μl , 1,1 mmol) y carbonato de potasio (345 mg, 2,5 mmol) en butironitrilo (4 ml) en un tubo de microondas y se calentaron (iniciador Biotage) a 150 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó sobre SiO_2 (12 g), eluyendo con acetato de etilo/isohexano 0-30% y proporcionó 6-cloro-2 (piperidina)-N-ciclohexilnicotinamida (100mg, 33%) en forma de un polvo blanco.

20 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (5H, d), 1,56 - 1,60 (7H, m), 1,69 - 1,73 (2H, m), 1,83 (2H, d), 3,29 - 3,30 (4H, m), 3,65 - 3,68 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,55 (1H, d), 8,31 (1H, d)

MS m/e (M+H) $^+$ 322

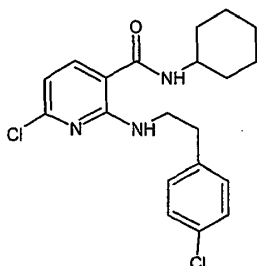
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 38 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	142	ácido 2-[[[(3S)-1-[6-[2-(4-clorofenil)etilamino]-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,12 (1H, d), 1,25 (5H, s), 1,39 (1H, d), 1,45 (1H, d), 1,58 - 1,87 (8H, m), 2,12 - 2,17 (1H, m), 2,20 - 2,26 (1H, m), 2,74 (1H, d), 2,79 - 2,86 (2H, m), 2,86 (1H, m), 3,54 (2H, q), 3,64 (1H, s), 4,20 (2H, d), 5,95 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,76 (1H, t), 12,15 (1H, bs),	498; HPLC tR= 3,16 min

Intermedio 38

6-cloro-2-[[2-(4-clorofenil)etil]amino]-N-ciclohexilmicotinamida

5

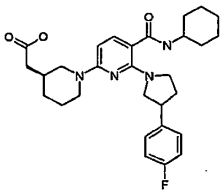


El Intermedio 38 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 - 1,29 (5H, m), 1,58 - 1,78 (5H, m), 2,85 (2H, t), 3,57 (2H, q), 3,68 (1H, d), 6,62 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,62 (1H, t)
10 MS m/e(M+H)⁺393.

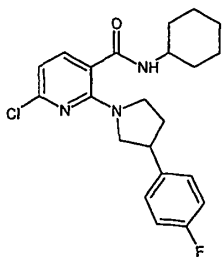
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 39 y un material de partida de aminoéster apropiado:

15

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	143	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,09 - 1,30 (7H, m), 1,45 (1H, d), 1,38- 1,80 (10H, m), 2,11 - 2,34 (3H, m), 2,64 2,73 (1H, m), 2,89 (1H, d), 3,52 (2H, d), 3,56 (1H, d), 3,61 (1H, d), 3,69 (1H, t), 4,18 (2H, d), 6,05 (1H, d), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,33 (3H, m), 7,79 (1H, d)	509; HPLC tR = 2,76 min

Intermedio 39

6-cloro-N-ciclohexil-2-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]nicotinamida

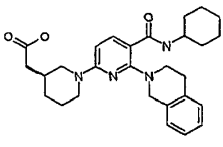


5 El Intermedio 39 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,19 (5H, d), 1,66 (5H, d), 1,96 - 2,02 (1H, m), 2,26 - 2,28 (1H, m), 3,39 (1H, d), 3,44 (1H, d), 3,51 - 3,55 (2H, m), 3,63 - 3,66 (1H, m), 3,71 - 3,75 (1H, m), 6,65 (1H, d), 7,14 - 7,19 (2H, m), 7,32 - 7,36 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,31 (1H, d)

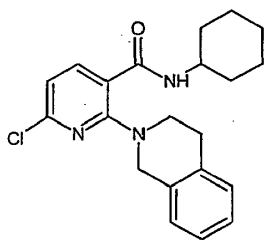
MS m/e (M+H)⁺ 402.

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 40 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	144	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,01 - 1,11 (3H, m), 1,20 - 1,30 (3H, m), 1,32-1,67 (4H, m), 1,68-1,93 (4H, m), 2,12 - 2,25 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,94-3,0 (3H, m), 3,49 (2H, t), 3,68 (1H, t), 4,10 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,30 (2H, s), 6,36 (1H, d), 7,15 (5H, d), 7,71 (1H, d), 8,36 (1H, d), 12,11 (1 H, bs)	477; HPLC tR =2,85 min

Intermedio 40

15 6-cloro-N-ciclohexil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida



El Intermedio 40 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,40 (5H, m), 1,53 - 1,61 (1H, m), 1,71 (1H, d), 1,68 - 1,73 (1H, m), 1,85 (2H, d), 2,90 (2H, m) 3,63 (2H, t), 3,68 - 3,76 (1H, m), 4,47 - 4,57 (2H, m), 6,82 (1H, t), 7,15 - 7,19 (4H, m), 7,56 (1H, d), 8,35 (1H, d)

MS m/e (M+H)⁺ 370

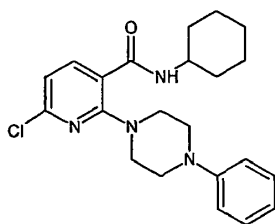
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 41 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	145	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,03-1,28 (7H, m), -1,29-1,51 (2H, m), 1,51-1,68 (3H, m), 1,68-1,84 (4H, m), 2,23 - 2,37 (3H, m), 2,76-2,82 (1H,m), 2,94 - 3,01 (1H, m), 3,24 (1H, s), 3,25 (6H, m), 3,72 - 3,75 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,23 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,81 (1H, t), 6,99 (2H, d), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,43 (1H, d)	505; HPLC tR = 3,28 min

10

Intermedio 41

6-cloro-N-ciclohexil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)nicotinamida



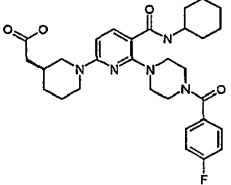
El Intermedio 41 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 1,33 (5H, m), 1,51-1,61 (1H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,24 (3H, t), 3,49 (4H, t), 3,71 (1H, t), 6,80 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,96 - 6,99 (2H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d), 8,32 (1H, d)

MS m/e (M+H)⁺ 399.

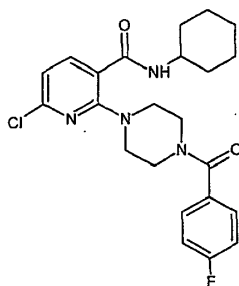
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 42 y un material de partida de aminoéster apropiado:

20

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	146	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,05-1,43 (8H, m), 1,55-1,90 (8H, m), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,45 - 2,47 (1H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,94 (1H, d), 3,15 (4H, s), 3,69 - 3,74 (4H, m), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,29 (2H, t), 7,51 - 7,55 (2H, m), 7,72 (1H, d), 8,25 (1H, d)	552; HPLC tR =2,53 min

Intermedio 42

6-cloro-N-ciclohexil-2-[4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-il]nicotinamida

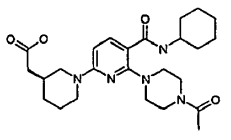


5

El Intermedio 42 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

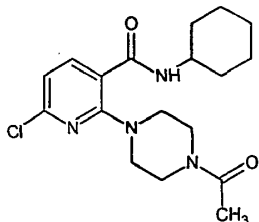
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,02-1,35 (6H, m), 1,58 (1H, d), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, d), 3,39 (5H, s), 3,64 - 3,69 (3H, m), 6,90 (1H, d), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,51 - 7,54 (2H, m), 7,61 (1H, d), 8,36 (1H, d)MS m/e (M+H)⁺ 445.

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 43 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	147	ácido 2-[(3S)-1-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,02-1,48 (7H, m), 1,51-1,98 (8H, m), 2,03 (3H, s), 2,18 (2H, d), 2,70 - 2,76 (1H, m), 2,94 (1H, t), 3,06 (2H, t), 3,12 (2H, t), 3,54 (4H, d), 3,70 - 3,72 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,25 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,29 (1H, d), 11,98 (1H, vbs),	472; HPLC tR =1,99 min

Intermedio 43

2-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-*N*-ciclohexilnicotinamida



El Intermedio 43 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

5 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (5H, d), 1,59 (1H, d), 1,72 (2H, d), 1,84 (2H, d), 2,01 (3H, s), 3,36 - 3,39 (4H, m), 3,52 (4H, q), 3,66 - 3,70 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,36 (1H, d)

MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 365.

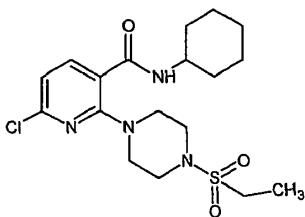
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 44 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	148	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-etilsulfonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 1,07-1,50 (11H, m), 1,57-1,86 (8H, m), 2,13 - 2,25 (2H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,94 (1H, d), 3,12 (2H, q), 3,28 (4H, d), 3,29 (4H,d), 4,10 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,39 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,14 (1H, d), 12,19 (1H, s)	522; HPLC tR =2,34 min

10

Intermedio 44

6-cloro-*N*-ciclohexil-2-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]nicotinamida

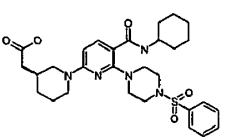


El Intermedio 44 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

15 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 - 1,35 (8H, m), 1,54 - 1,62 (1H, m), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, s), 3,11 (2H, q), 3,25 (4H, t), 3,39 - 3,42 (4H, m), 3,63 - 3,70 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,36 (1H, d)

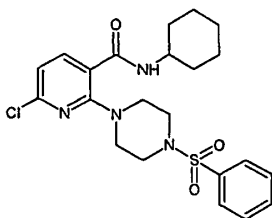
MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 415

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 45 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	149	ácido 2-[(3S)-1-[6-[4-(bencenosulfonyl)piperazin-1-il]-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,74 - 1,42 (7H, m), 1,5-1,71 (7H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,13 - 2,24 (2H, m), 2,68 - 2,74 (1H, m), 2,99 (4H, s), 3,13 (4H, t), 3,52 - 3,59 (1H, m), 4,06 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,43 (1H, s), 7,68 - 7,73 (3H, m), 7,76 - 7,78 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,16 (1H, d), 12,22 (1H, s)	570; HPLC tR =2,66 min

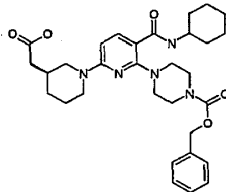
Intermedio 45

6-cloro-N-ciclohexil-2-[4-(fenilsulfonyl)piperazin-1-il]nicotinamida



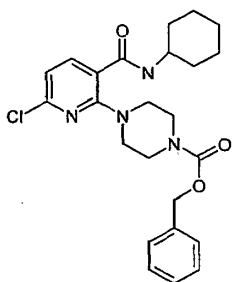
- 5 El Intermedio 45 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37 MS m/e (M+H)⁺ 464.

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 46 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	150	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilmetoxicarbonil)piperazin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,08-1,49 (7H, m), 1,53 - 1,87 (8H, m), 2,16 - 2,22 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,11 (4H, t), 3,55 (4H, s), 3,71(1H,s), 4,08 (1H, d), 4,24 (1H, d), 5,12 (2H, s), 6,41 (1H, d), 7,33 - 7,39 (5H, m), 7,75 (1H, d), 8,25 (1H, d), 12,12 (1H, bs)	564;H PLC tR =2,83 min

10 Intermedio 46

4-[6-cloro-3-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo



El Intermedio 46 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05-1,35 (5H, m), 1,58 (1H, d), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, d), 3,4-3,48(4H, m), 3,50 (4H, s), 3,69 (1H, d), 5,11 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,32 - 7,39 (5H, m), 7,60 (1H, d), 8,35 (1H, d)

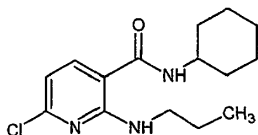
5 MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 457

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 47 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	151	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propil amino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) 0,90 (3H, t), 1,27-1,30 (7H, m), 1,61- 1,74 (10H, m), 2,10 - 2,24 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 3,27 (2H, t), 3,67 (1H, bs), 4,19-4,24 (2H, m), 5,92 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,76 (1H, bs), 12,12 (1H, bs)	403; HPLC tR = 2,71 min

10 Intermedio 47

6-cloro-N-ciclohexil-2-(propilamino)nicotinamida

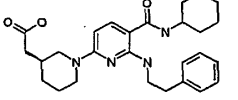


El Intermedio 47 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

15 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (3H, t), 1,21-35 (5H, m), 1,57 (3H, d), 1,75 (4H, d), 3,27 - 3,31 (2H, m), 3,70 (1H,m), 6,59 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,68 (1H, t)

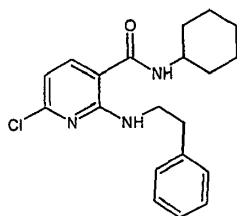
MS ($\text{M}+\text{H}$)= 296

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 48 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH ⁺
	152	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(fenetilamino)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR (400,13 MHz, DMSO-d}_6\text{) 1,08 - 1,48 (7H, m), 1,58 - 1,88 (8H, m), 2,11 - 2,17 (1H, m), 2,21 - 2,26 (1H, m), 2,77 (4H, d), 3,55 (2H, s), 3,65 (1H, s), 4,24 (2H, d), 5,95 (1H, d), 7,17-7,31 (5H, m), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d), 8,81 (1H, s), 12,16 (1H, s)}$	465; HPLC tR = 2,98 min

Intermedio 48

6-cloro-N-ciclohexil-2-[(2-feniletil)amino]nicotinamida

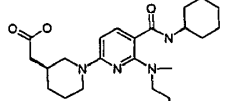


5 El Intermedio 48 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

$^1\text{H NMR (400,13 MHz, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 1,24 - 1,30 (5H, m), 1,75 (5H, d), 2,85 (2H, t), 3,55 - 3,60 (2H, m), 3,60-3,71 (1H,m), 6,62 (1H, d), 7,21 - 7,32 (5H, m), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,65 (1H, s)

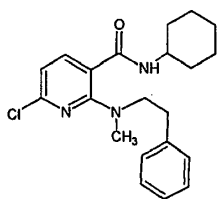
MS (M+H)= 358

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 49 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH ⁺
	153	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metilfenetil-amino)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	$^1\text{H NMR (400,13 MHz, DMSO-d}_6\text{) 1,19 (7H, d), 1,61 (8H, d), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,12 - 2,26 (1H, m), 2,70 - 2,75 (1H, m), 2,82 (4H, d), 2,93 (1H, t), 3,47 3,56 (2H, m), 3,62 - 3,66 (1H, m), 4,20 (2H, d), 6,26 (1H, d), 7,19 (3H, t), 7,27 (2H, d), 7,54 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,15 (1H, bs),}$	479; HPLC tR = 2,12 min

Intermedio 49

6-cloro-N-ciclohexil-2-[metil(2-feniletil)amino]nicotinamida



El Intermedio 49 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,50-1,80 (5H, m), 2,83 (2H, t), 2,94 (3H, s), 3,57 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,64 - 3,67 (1H, m), 6,69 (1H, d), 7,19 - 7,22 (1H, m), 7,25 - 7,32 (4H, m), 7,46 (1H, d), 8,32 (1H, d)

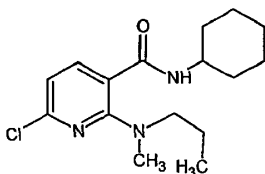
5 MS (M+H)= 372

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 50 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	^1H NMR δ	MS m/e MH $^+$
	154	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metilpropil-amino)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) 0,82 (3H, t), 1,08-1,71 (13H, m), 1,81 (4H, d), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,86 (1H, d), 3,14 - 3,25 (2H, m), 3,63 - 3,68 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,20 (1H, d), 6,18 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,22 (1H, d), 12,16 (1H, s)	417; HPLC tR = 1,64 min

10 Intermedio 50

6-cloro-*N*-ciclohexil-2-[metil(propil)amino]nicotinamida

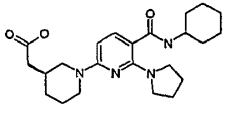


El Intermedio 50 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

15 ^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (3H, t), 1,10 - 1,34 (5H, m), 1,48-1,60 (3H, m), 1,69 - 1,73 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,89 (3H, s), 3,30-3,40 (2H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 6,64 (1H, d), 7,42 (1H, d), 8,32 (1H, d)

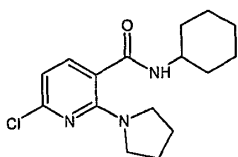
MS(M+H)=310

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 51 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	155	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,47-1,91 (19H, m), 2,14 - 2,21 (2H, m), 2,64 (1H, d), 2,86 (1H, s), 3,48 (4H, s), 3,68 (1H, m), 4,09 (1H, d), 4,19 (1H, d), 6,00 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,81 (1H, d), 12,16 (1H, bs)	415; HPLC tR = 1,85 min

Intermedio 51

6-cloro-N-ciclohexil-2-pirrolidin-1-ilnicotinamida



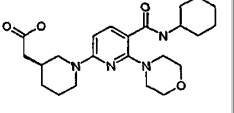
El Intermedio 51 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

- 5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,00-1,35 (6H, m) 1,50-1,71 (4H, m), 1,80 - 1,87 (6H, m), 3,33-3,37 (2H,m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,41 (1H, d), 8,28 (1H, d)

MS (M+H)= 308.

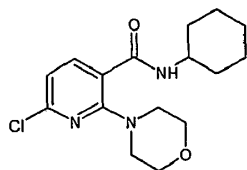
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 52 y un material de partida de aminoéster apropiado:

10

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	156	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-morfolin-4-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,10-1,48 (7H, m), 1,58-1,73 (4H, m), 1,75-1,92 (4H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,97 (1H, d), 3,09 (4H, t), 3,68 - 3,73 (5H, m), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,33 (1H, d), 12,10 (1H, s)	431; HPLC tR = 2,24 min

Intermedio 52

6-cloro-N-ciclohexil-2-morfolin-4-ilnicotinamida

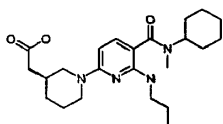


- 15 El Intermedio 52 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02-1,33 (5H, m), 1,52-1,65 (1H, d), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 3,68-3,72 (5H, m), 6,88 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,30 (1H, d)

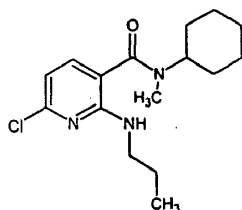
MS (M+H)= 324.

5 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 53 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	157	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoyl)-6-propilamino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,83 - 0,93 (3H, t), 1,04 - 1,27 (4H, m), 1,35-1,74 (9H, m), 1,74 - 1,91 (4H, m), 2,11 - 2,24 (2H, m), 2,62 - 2,70 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,88 (1H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,21 (1H, d), 5,91 (1H, d), 6,51 (1H, t), 7,17 (1H, d), 12,10 (1H, bs),	417; HPLC t _R =2,66 min

Intermedio 53

6-cloro-N-ciclohexil-N-metil-2-(propilamino)nicotinamida



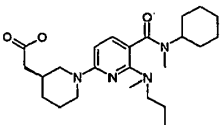
10

El Intermedio 53 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

m/z (EI+) (M+H)⁺ = 310; HPLC t_R = 2,93 min.

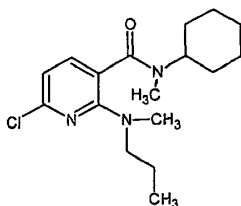
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 54 y un material de partida de aminoéster apropiado:

15

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	158	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoyl)-6-(metil-propil-amino)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (500,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (3H, t), 1,11 - 1,33 (4H, m), 1,47 - 1,71 (10H, m), 1,78 (2H, d), 1,84 - 1,88 (1H, m), 1,92 - 1,97 (1H, m), 2,14 - 2,24 (2H, m), 2,75 (2H, d), 2,77 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,95 (2H, m), 4,02 (1H, d), 4,11 - 4,15 (1H, m), 6,04 (1H, d), 7,09 (1H, d), 11,85 (1H, vbs),	431; HPLC t _R =2,47 min

Intermedio 54

6-cloro-*N*-ciclohexil-*N*-metil-2-[metil(propil)amino]nicotinamida



El Intermedio 54 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 37

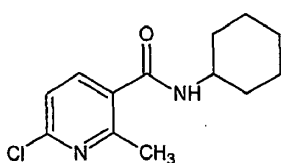
m/z (EI+) (M+H)⁺ = 324; HPLC t_R = 2,90 min.

- 5 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 55 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	159	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,20 (7H, d), 1,71 (8H, d), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,22 - 2,27 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,65 - 2,71 (1H, m), 2,87 (1H, d), 3,66 - 3,69 (1H, m), 4,18 - 4,23 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,87 (1H, s), 12,16(1H,s)	360; HPLC t_R = 1,18 min

Intermedio 55

- 10 6-cloro-*N*-ciclohexil-2-metilnicotinamida

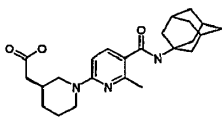


Una disolución de ácido 2-metil-6-cloronicotínico (300 mg, 1,75 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (260 mg, 1,92 mmol) se agitó en diclorometano (25 ml), después se añadieron trietilamina (561 μ l, 4,02 mmol) y EDAC (401 mg, 2,1 mmol) y se agitó durante 5 minutos, luego se añadió ciclohexilamina (201 μ l, 1,75mmol) y la reacción se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con NaHCO₃ sat., HCl 1M, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 6-cloro-2-metil-*N*-ciclohexilnicotinamida (340 mg, 77%) en forma de un polvo de color cervato

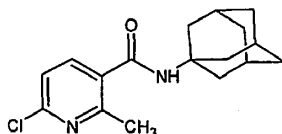
- 15 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (5H, d), 1,58 (1H, s), 1,70 - 1,74 (2H, m), 1,82 - 1,85 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,72 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,37 (1H, d)

- 20 MS m/e (M+H)⁺253

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 56 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	160	ácido 2-[(3S)-1-[5-(1-adamantylcarbamoyl)-6-metilpiridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,18-1,28 (1H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,64 (7H, s), 1,80 - 1,86 (2H, m), 2,02 (9H, s), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,64 - 2,69 (1H, m), 2,83 - 2,89 (1H, m), 4,16 - 4,22 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,45 (1H, s), 12,16 (1H,s)	412; HPLC tR = 1,50 min

Intermedio 56

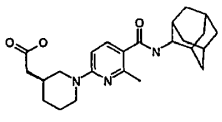
N-adamantan-1-il-6-cloro-2-metilnicotinamida

5 El Intermedio 56 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 55

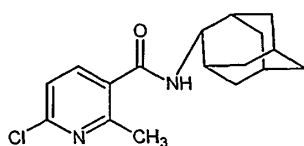
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,65 (6H, s), 2,04 (9H, s), 2,47 (3H, d), 7,36 (1H, d), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,96 (1H, s)

MS m/e (M+H)⁺ 305

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 57 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	161	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-metilpiridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,23 (1H, t), 1,40 (1H, t), 1,50 (2H, d), 1,63 - 1,67 (1H, m), 1,70 (2H, s), 1,82 (8H, d), 1,92 (2H, s), 2,06 (2H, d), 2,11 - 2,28 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,66 - 2,71 (1H, m), 2,88 (1H, d), 3,98 (1H, t), 4,21 (2H, d), 6,60 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,88 (1H, d), 12,18 (1H,bs)	412; HPLC tR = 1,52 min

Intermedio 57

N-adamantan-2-il-6-cloro-2-metilnicotinamida

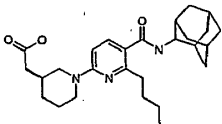
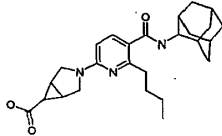
15

El Intermedio 57 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 55

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (2H, d), 1,71 (2H, s), 1,78 - 1,82 (5H, m), 1,85 (1H, s), 1,94 (2H, s), 2,03 (2H, d), 2,47 (3H, s), 4,04 (1H, d), 7,38 - 7,40 (1H, m), 7,73 (1H, d), 8,39 (1H, d)

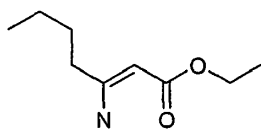
MS m/e (M+H)+305

5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 63 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	^1H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	162	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-butylpyridin-2-yl]-3-piperidyl]acético	^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) 0,87 (3H, t), 1,24-1,33 (3H, m), 1,37 - 1,52 (3H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,71 (2H, s), 1,79 (6H, d), 1,85 (2H, s), 1,93 (2H, s), 2,05 - 2,27 (4H, m), 2,68 - 2,76 (3H, m), 2,90 (1H, d), 3,99 (1H, d), 4,21 (2H, d), 6,58 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,86 (1H, d), 12,09 (1H, bs)	454; HPLC tR =2,08 min
	163	ácido 3-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-butylpyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico	^1H NMR (500,13 MHz, DMSO- d_6) 0,90 (3H, t), 1,35 (2H, q), 1,40 (1H, t), 1,56 (2H, d), 1,64 - 1,70 (2H, m), 1,76 (2H, s), 1,81-1,88 (6H, m), 1,98 (2H, s), 2,06 (2H, d), 2,19 (2H, s), 2,81 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,82 (2H, d), 4,03 (1H, s), 6,30 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (1H, d)	438; HPLC tR =1,84 min

Intermedio 58

Etil)-3-aminohept-2-enoato



10

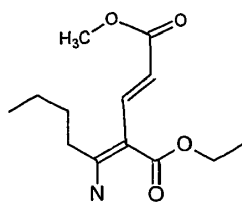
15 Se agitaron 3-oxoheptanoato de etilo (8,28 g, 48,13 mmol) y acetato de amonio (18,55 g, 240 mmol) en etanol (80 ml) a temperatura ambiente durante 96 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en diclorometano (100 ml) durante 30 minutos. El sólido formado se filtró y el filtrado se lavó con agua (50 ml), salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 3-aminohept-2-enoato de etilo (7,8 g, 94%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H NMR (300,072 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (3H, t), 1,19 - 1,29 (3H, m), 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,47 - 1,57 (2H, m), 2,06 - 2,13 (2H, m), 4,09 (2H, q), 4,52 (1H, s)

MS m/e (M+H) +172.

Intermedio 59

20 1-metil-4-(1-aminopentilideno)pent-2-enedioato de 5-etilo



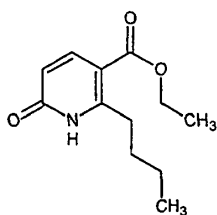
5 Se agitó -3-aminohept-2-enoato de etilo (7,8 g, 45,16 mmol) en tolueno (80 ml), se añadió propiolato de metilo (4,865 ml, 54,73 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de N₂ a 100 °C durante 96 horas. El disolvente se evaporó para dar un aceite anaranjado. La cromatografía (SiO₂) eluyendo con acetato de etilo/isoheptano 20-40% proporcionó 1-metil-4-(1-aminopentilideno) pent-2-enedioato de 5-etilo (9,5 g, 81%) en forma de un aceite amarillo.

¹H NMR (300,072 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (3H, q), 1,35 - 1,50 (5H, m), 1,60 - 1,68 (2H, m), 2,05 (1H, s), 2,54 (2H, t), 3,74 (3H, s), 4,13 (1H, q), 4,26 (2H, q), 6,21 (1H, d), 7,64 - 7,70 (1H, m)

MS m/e (M+H)+256.

Intermedio 60

10 2-butil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo



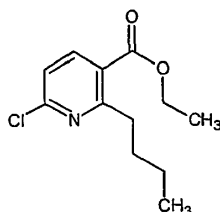
15 Se agitaron 1-metil-4-(1-aminopentilideno) pent-2-enedioato de 5-etilo (2 g, 7,8 mmol) y terc-butóxido de sodio (100 mg, 1 mmol) en NMP (20 ml). La disolución se calentó a 180 °C durante 4 horas, proporcionando una disolución muy oscura. Al enfriar, la reacción se diluyó con hielo/agua (50 ml) y el precipitado resultante se filtró y lavó con agua (10 ml) y se secó para dar 2-butil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (1,35 g, 78%) en forma de un polvo gris.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,31-1,38 (2H, m), 1,50 - 1,58 (2H, m), 2,90 (2H, m), 4,22 (2H, q), 6,21 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,97 (1H, s)

MS m/e (M+H)+224.

Intermedio 61

20 2-butil-6-cloronicotinato de etilo



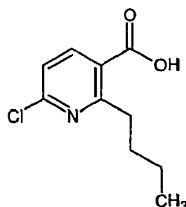
25 Se agitó 2-butil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (450 mg, 2,02 mmol) en oxocloruro de fósforo (10 ml, 30,5 mmol) y se calentó a 120 °C durante 2 horas, proporcionando una disolución de color pardo claro. La reacción se evaporó y el residuo se sumergió en EtOAc (25 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera saturada (25 ml), luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (SiO₂) eluyendo con acetato de etilo/isoheptano 10-30% proporcionó 2-butil-6-cloronicotinato de etilo (395 mg, 81%) en forma de un aceite claro.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (3H, t), 1,30 - 1,39 (5H, m), 1,58 - 1,65 (2H, m), 3,02 (2H, t), 4,34 (2H, q), 7,48 (1H, d), 8,16 - 8,19 (1H, m)

MS m/e (M+H)+ 242

Intermedio 62

ácido 2-butil-6-cloronicotínico

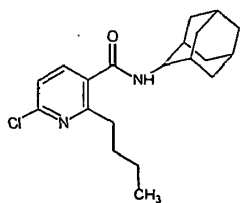


5 Se agitó 2-butil-6-cloronicotinato de etilo (395 mg, 1,63 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió hidróxido sódico 2M (2 ml, 4 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se sumergió en hielo/agua (10 ml) y se acidificó con HCl 2M. La disolución lechosa se extrajo con diclorometano (2x15 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La trituración con isohexano proporcionó ácido 2-butil-6-cloronicotínico (300 mg, 86%) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (3H, t), 1,29 - 1,38 (2H, m), 1,58 - 1,66 (2H, m), 3,06 (2H, t), 7,45 (1H, d), 8,17 (1H, d), 13,41 (1H, s)

MS m/e (M+H)+ 214.

Intermedio 63

N-adamantan-2-il-2-butil-6-cloronicotinamida

15

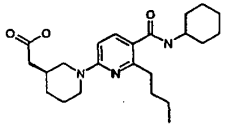
Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de oxalilo (0,105 mL, 1,20 mmol) en diclorometano (2 mL) a una suspensión agitada de ácido 2-butil-6-cloronicotínico (214 mg, 1,00 mmol), en diclorometano (25 mL) en un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM (5 mL). Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada de hidrocloreuro de 2-adamantanamina (188 mg, 1,00 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,693 mL, 4,01 mmol) en diclorometano (20 mL) en un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 M (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proveer *N*-adamantan-2-il-2-butil-6-cloronicotinamida (290 mg, 83%)

25 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (3H, t), 1,24 - 1,34 (2H, m), 1,50 (2H, d), 1,57 - 1,64 (2H, m), 1,71 (2H, s), 1,82 (6H, d), 1,92 (2H, s), 2,03 (2H, d), 2,77 (2H, t), 4,05 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,43 (1H, d)

MS m/e (M+H)+ = 347

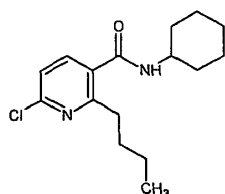
El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 64 y un material de partida de aminoéster apropiado:

30

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	164	ácido 2-[(3S)-1-[6-butil-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,87 (3H, t), 1,02-1,48 (10H,m), 1,55 - 1,88 (9H, m), 2,11 - 2,27 (2H, m), , 2,75 (3H, t), 2,88 (1H, d), 3,67 (1H, s), 4,20 (2H, t), 6,57 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,84 (1H, d), 12,07 (1H, s)	402; HPLC tR = 1,65 min

Intermedio 64

2-butil-6-cloro-N-ciclohexilnicotinamida

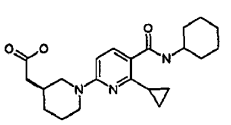


5 El Intermedio 64 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 63

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (3H, t), 1,09 - 1,36 (7H, m), 1,56 - 1,63 (3H, m), 1,70 -1,74 (2H, m), 1,83 (2H, s), 2,78 (2H, t), 3,69 - 3,76 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,39 (1H, d)

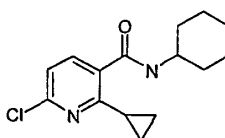
MS m/e (M+H)⁺ 295

10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 65 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	165	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,78 - 0,97 (6H, m), 1,07-1,45 (7H, d), 1,55-1,90 (7H, d), 2,10 - 2,23 (2H, m), 2,65 - 2,70 (1H, m), 2,84 - 2,91 (1H, m), 3,68 - 3,71 (1H, m), 4,09 (1H, d), 4,17 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,88 (1H, d), 12,09 (1H, s)	386 HPLC tR =2,2m in

Intermedio 65

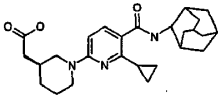
6-cloro-N-ciclohexilnicotinamida



- 5 Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 6-cloro-2-ciclopropilnicotinoilo (patente WO2005/080342) (0,216 g, 1 mmol) en DCM (2,5 mL) a una disolución agitada de ciclohexilamina (0,171 mL, 1,50 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,606 mL, 3,50 mmol) en THF (5 mL) a 20 °C, durante un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 2 M (10 mL), NaHCO₃ saturado (10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se recogió desde un cartucho de separación de fases (15 ml) y se evaporó para proporcionar el producto bruto. Éste se trituró con Et₂O para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 6-cloro-N-ciclohexil-2-ciclopropilnicotinamida (79%) en forma de un sólido blanco.

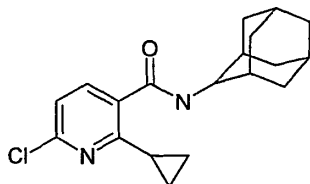
m/z (EI+) (M+H)⁺ = 279; HPLC t_R = 2,43 min.

- 10 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 66 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	166	ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantylcarbamoyl)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,78 - 0,81 (2H, m), 0,84-1,00 (2H, m), 1,20-1,44 (2H, m), 1,51 (2H, d), 1,61 - 1,64 (1H, m), 1,71 (2H, s), 1,83 (8H, d), 1,94 (2H, s), 2,05 - 2,22 (4H, m), 2,42 - 2,46 (1H, m), 2,65 - 2,71 (1H, m), 2,88(1H, t), 4,01 (1H, t), 4,10 (1H, d), 4,18 (1H, d), 6,52 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,86 (1H, d), 12,01 (1H, vbs),	438 HPLC t _R =2,74 min

Intermedio 66

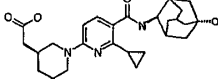
- 15 N-adamantan-2-il-6-cloro-2-ciclopropilnicotinamida



El Intermedio 66 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 65

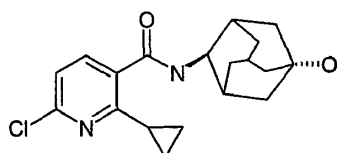
m/z (EI+) (M+H)⁺ = 331; HPLC t_R = 2,92 min.

- 20 El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermedio 67 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	167	ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopropil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,78 - 0,81 (2H, m), 0,91 (1H, q), 0,97 (1H, t), 1,25 (2H, s), 1,33 (2H, d), 1,41 (1H, s), 1,63 (4H, d), 1,73 (2H, d), 1,79 (2H, d), 1,94 (1H, s), 1,98 (2H, d), 2,06 (2H, s), 2,10 - 2,15 (1H, m), 2,17 - 2,22 (1H, m), 2,41 - 2,46 (1H, m), 2,68 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,92 (1H, t), 4,09 (1H, d), 4,18 (1H, d), 4,37 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,83 (1H, d), 11,99 (1H, bs)	454 HPLC t _R = 1,75 min

Intermedio 67

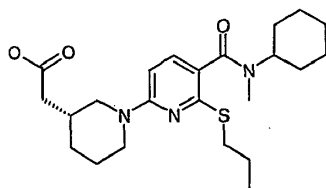
Trans-4-cloro-2-ciclopropil-N-((2r,5s)-5-hidroxiadamantan-2-il)nicotinamida



- 5 El Intermedio 67 se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para preparar el intermedio 65 m/z (EI+) (M+H)⁺ = 347; HPLC t_R = 1,86 min.

Ejemplo 168

Ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético



- 10 Se mezclaron 6-cloro-N-ciclohexil-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida (Intermedio 2, 1,46 g, 4,66 mmol), hidrocloreto de metil-(R)-3-piperidina acetato (0,90 g, 4,66 mmol), K₂CO₃ (1,93 g, 13,98 mmol) y butironitrilo en un tubo de microondas y se agitaron a 170 °C durante 2 horas. La mezcla se transformó de una mezcla blanca poco soluble en una disolución anaranjada. La mayor parte del butironitrilo se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (20 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 40 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite anaranjado. Se precargó sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO₂, gradiente de elución: 0% a 50%, hexano:EtOAc) para proporcionar 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo en forma de un aceite ligeramente amarillo que se cristalizó para dar un sólido blanco (1,15 g, 57%).

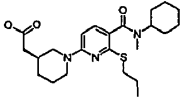
- 20 La mezcla bruta luego se disolvió en THF (25 mL), en atmósfera de N₂, en un recipiente de cristal seco y se añadió una disolución 1N de LiHMDS (2,92 mL, 2,92 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió MeI (199 µL, 3,12 mmol) y la disolución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo y se repartió entre EtOAc (50 mL), NH₄Cl saturado, acuoso, (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar una goma amarilla clara. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO₂, gradiente de elución: hexano:EtOAc, 30% a 80% EtOAc) proporcionó 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexil-metilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo en forma de una goma incolora (400 mg, 34%).

La goma se disolvió en metanol y se añadió una disolución acuosa de NaOH 2N (2,6 mL, 5,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La TLC no mostró más material de partida. El MeOH se evaporó a presión reducida y la disolución restante se acidificó hasta pH 4,6. El producto se extrajo en DCM (2x25 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético en forma de una goma incolora. Se trituró en éter para dar un sólido blanco (352 mg, 93%).

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ, 0,94 (3H, t), 1,00 - 1,09 (2H, m), 1,25 - 1,40 (2H, m), 1,47 - 1,55 (4H, m), 1,56 - 1,81 (8H, m), 1,84 - 1,91 (2H, m), 2,20 - 2,26 (2H, m), 2,70 - 2,90 (4H, m), 2,95 (1H, m), 2,97 - 3,11 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 12,22 (1H, br s)

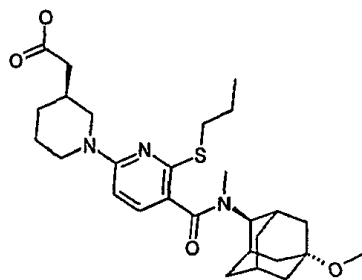
10 MS m/e MH⁺ 434

El siguiente Ejemplo se preparó de un modo similar al Ejemplo 168, usando el Intermedio 2 y un material de partida de aminoéster apropiado:

Compuesto	Ej.	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	169	ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,05 - 1,11 (2H, m), 1,20 - 1,30 (2H, m), 1,41 - 1,51 (4H, m), 1,56 - 1,69 (8H, m), 1,80 - 1,90 (2H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,65 - 2,85 (4H, m), 2,85 - 2,95 (1H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 12,15 (1H, br s)	434

15 Ejemplo 170

Ácido [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil}-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acético



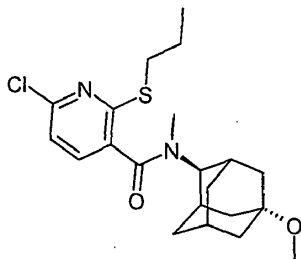
Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido sódico (0,036g, 0,9 mmol) en agua (0,45 mL) a una disolución agitada de [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil}-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo (Intermedio 69, 96 mg, 0,18 mmol) en MeOH (5 mL) a 18 °C, en un periodo de 1 minuto. La disolución resultante se agitó a 18 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2M y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto bruto se purificó por columna HPLC preparativa (Phenomenex Gemini C18 110A (axia), 5μ sílice, 21 mm diámetro, 100 mm longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenía 0,5% NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para eliminar el volumen de CH₃CN. La disolución incolora se ajustó a pH 4,5 con HCl 2M y el sólido blanco se separó por filtración y se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó a vacío para proporcionar ácido [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil}-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acético (54 mg, 58%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,21 - 1,33 (1H, m), 1,40 - 1,53 (3H, m), 1,58 - 1,77 (9H, m), 1,80 - 2,00 (4H, m), 2,14 - 2,26 (3H, m), 2,39 - 2,45 (2H, m), 2,70 - 2,75 (1H, m), 2,91 - 3,13 (9H, m), 4,01 - 4,04 (1H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m), 4,25 - 4,28 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,27 (1H, d), 12,09 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 516; HPLC t_R = 2,67 min

5 Intermedio 68

6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-metoxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida y 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida



10 Se añadió en porciones 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il)-2-(propiltio)nicotinamida (Intermedio 12, 0,38 g, 1 mmol) a hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (0,043 g, 1,07 mmol) en DMF (5 mL) enfriada a 0°C durante un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó y se agitó a 20°C durante 1 hora. Se disminuyó la temperatura a 0°C, se añadió yoduro de metilo (0,069 ml, 1,1 mmol) en una porción, y la suspensión se calentó y agitó a 20 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, acuoso (5 mL), luego se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-metoxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida (0,077g, 19%) en forma de un vidrio claro y 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida (0,303g, 77%) en forma de un sólido blanco.

20 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-metoxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (1H, t), 1,49 - 1,55 (2H, m), 1,61 - 1,77 (8H, m), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,15 - 2,20 (1H, m), 2,39 - 2,46 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,11 - 3,16 (5H, m), 3,95 - 4,15 (1H, m), 7,29 (1H, d), 7,64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 409; HPLC t_R = 2,88 min

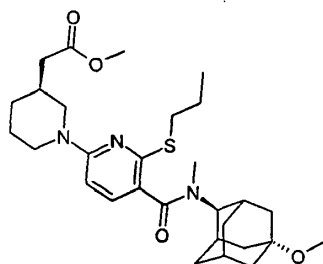
6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida

25 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (1H, t), 1,46 - 1,52 (2H, m), 1,59 - 1,77 (8H, m), 1,90 - 1,98 (2H, m), 2,10 - 2,14 (1H, m), 2,29 - 2,37 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,14 (2H, t), 3,95 - 4,12 (1H, m), 4,41 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 395; HPLC t_R = 2,42 min

Intermedio 69

[(3*S*)-1-{5-[(2*r*,5*s*)-5-Metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo



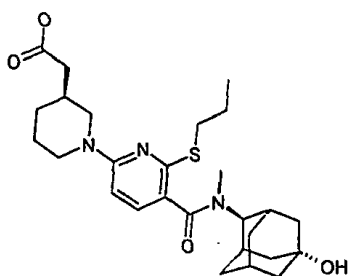
30

5 Se añadió 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-metoxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida (0,074 g, 0,18 mmol) a 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo. Se calentaron HCl (0,053 g, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (0,088 g, 0,63 mmol) en butironitrilo (3 mL) hasta 130°C en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 130 °C durante 168 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto, [(3*S*)-1-{5-[(2*r*,5*s*)-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo (97 mg, 100%) en forma de una goma amarilla.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 530; HPLC t_R = 3,13 min

Ejemplo 171

10 Ácido [(3*S*)-1-{5-[(2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acético



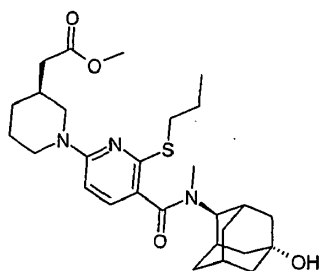
15 Se añadió gota a gota hidróxido sódico (0,066 g, 1,65 mmol) en agua (0,83 mL) a una disolución agitada de [(3*S*)-1-{5-[(5-hidroxiadamantan-2-il)(metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo (171 mg, 0,33 mmol) en MeOH (5 mL) a 18 °C, en un periodo de 1 minuto. La disolución resultante se agitó a 18 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2M y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y la suspensión ligera se filtró a través de un filtro de miliporos de nylon para eliminar el sólido. La evaporación proporcionó el producto, ácido [(3*S*)-1-{5-[(2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acético (162 mg, 98%), en forma de un sólido blanco

20 1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,24 - 1,29 (2H, m), 1,41 - 1,52 (3H, m), 1,57 - 1,72 (8H, m), 1,82 - 2,00 (4H, m), 2,10 - 2,26 (3H, m), 2,30 - 2,35 (2H, m), 2,69 - 2,75 (1H, m), 2,90 - 3,11 (6H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,11 - 4,88 (1H, m), 4,24 - 4,30 (1H, m), 4,38 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,26 (1H, d), 12,09 (1H, s)

25 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 502; HPLC t_R = 2,29 min

Intermedio 70

[(3*S*)-1-{5-[(2*r*,5*s*)-5-Hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo



30 Se añadió 6-cloro-*N*-((2*r*,5*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il)-*N*-metil-2-(propiltio)nicotinamida (0,289 g, 0,73 mmol) a 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo. Se calentaron HCl (0,213 g, 1,1 mmol) y carbonato de potasio (0,354 g, 2,56 mmol) en butironitrilo (5 mL) a 130 °C en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 130 °C durante 168 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20

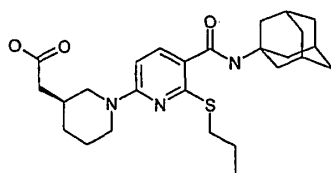
ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar [(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il]acetato de metilo (0,282g, 75%) en forma de un sólido blanco.

5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,27 - 1,32 (1H, m), 1,41 - 1,52 (3H, m), 1,58 - 1,70 (9H, m), 1,79 - 2,00 (4H, m), 2,11 (1H, s), 2,25 - 2,36 (4H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,90 - 3,10 (6H, m), 3,62 (3H, s), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,11 - 4,17 (1H, m), 4,22 - 4,28 (1H, m), 4,38 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,27 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 516; HPLC t_R = 2,68 min

Ejemplo 172

10 Ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético



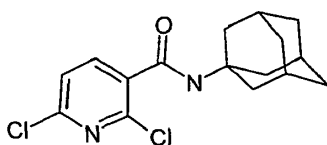
Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio (0,053 g, 1,26 mmol) en agua (1 mL) a una disolución agitada de {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo (Intermedio 73, 204 mg, 0,42 mmol) en MeOH (3 mL) y THF (2 mL) a 18 °C, en un periodo de 1 minuto. La disolución resultante se agitó a 18 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2M y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético (180 mg, 91%), en forma de un sólido blanco.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,21 - 1,49 (2H, m), 1,55 - 1,70 (9H, m), 1,78 - 1,89 (2H, m), 1,99 - 2,06 (9H, m), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,70 - 2,76 (1H, m), 2,87 - 3,03 (3H, m), 4,19 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,45 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,53 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 472; HPLC t_R = 3,12 min

Intermedio 71

N-adamantan-1-il-2,6-dicloronicotinamida



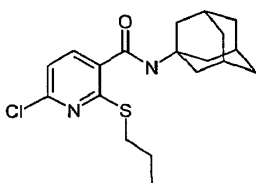
25

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,6-dicloronicotinoilo (4,21 g, 20 mmol) en DCM (20 mL) a una suspensión agitada de 1-aminoadamantano (3,03 g, 20 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (4,19 mL, 24 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C, en un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua secuencialmente (100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 5% Et₂O en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-adamantan-1-il-2,6-dicloronicotinamida (5,57g, 76 %) en forma de un sólido blanco.

30 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 - 1,67 (6H, m), 2,01 - 2,08 (9H, m), 7,61 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,12 (1H, s)

35 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 366; HPLC t_R = 2,66 min

Intermedio 72

N-adamantan-1-il-6-cloro-2-(propiltio)nicotinamida

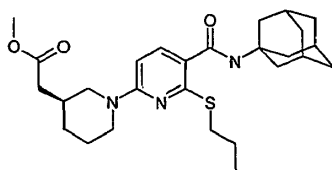
5 Se añadió gota a gota 1-propanotiol (0,499 mL, 5,50 mmol) a *N*-adamantan-1-il-2,6-dicloronicotinamida (1,63g, 5 mmol) y carbonato de potasio (2,07 g, 15,00 mmol) en butironitrilo (15 mL) a 20 °C durante un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-adamantan-1-il-6-cloro-2-(propiltio)nicotinamida (2,21 g, 100%) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,97 (3H, t), 1,61 - 1,66 (8H, m), 2,01 - 2,07 (9H, m), 3,04 (2H, t), 7,24 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,94 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 365; HPLC *t*_R = 3,30 min

Intermedio 73

{(3*S*)-1-[5-(Adamantan-1-ilcarbamoyl)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo



15

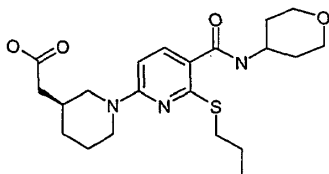
20 Se añadió *N*-adamantan-1-il-6-cloro-2-(propiltio)nicotinamida (0,365 g, 1 mmol) a (S)-2-(piperidin-3-il)acetato de metilo. Se calentaron HCl (0,194 g, 1 mmol) y carbonato de potasio (0,415 g, 3 mmol) en butironitrilo (4 mL) a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 50% EtOAc en hexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar {(3*S*)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoyl)-6-(propiltio)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo (0,215g, 44%) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (3H, t), 1,22 - 1,33 (1H, m), 1,37 - 1,48 (1H, m), 1,55 - 1,69 (9H, m), 1,76 - 1,91 (2H, m), 1,99 - 2,06 (9H, m), 2,23 - 2,35 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,87 - 3,02 (3H, m), 3,61 (3H, s), 4,18 (1H, d), 4,26 (1H, d), 6,46 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,54 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 486; HPLC *t*_R = 3,54 min

Ejemplo 173

Ácido 3*S*)-1-[6-(propiltio)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamoyl)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético



30

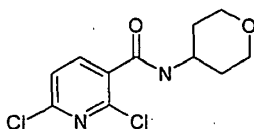
Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio (0,055 g, 1,29 mmol) en agua (1 mL) a una disolución agitada de {(3*S*)-1-[6-(propiltio)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo (188 mg, 0,43 mmol) en MeOH (3 mL) y THF (2 mL) a 18 °C, en un periodo de 1 minuto. La disolución resultante se agitó a 18 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2M y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido {(3*S*)-1-[6-(propiltio)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético (191 mg, 100%), en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ0,95 (3H, t), 1,25 - 1,88 (11H, m), 2,13 - 2,25 (2H, m), 2,72 - 2,77 (1H, m), 2,85 - 3,02 (3H, m), 3,33 - 3,40 (2H, m), 3,84 - 3,90 (3H, m), 4,21 (1H, d), 4,30 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,91 (1H, d), 12,18 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 422; HPLC t_R = 2,05 min

Intermedio 74

2,6-dicloro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida



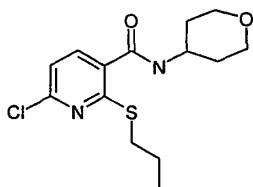
Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,6-dicloronicotinoilo (4,21 g, 20 mmol) en DCM (20 mL) a una suspensión agitada de 4-aminotetrahidropiran (2,03 g, 20 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (4,19 mL, 24 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C, en un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua secuencialmente (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proveer 2,6-dicloro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (5,03 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ1,43 - 1,53 (2H, m), 1,78 - 1,83 (2H, m), 3,37 - 3,43 (2H, m), 3,83 - 3,88 (2H, m), 3,91 - 4,00 (1H, m), 7,66 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,65 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 273; HPLC t_R = 1,28 min

Intermedio 75

6-cloro-2-(propiltio)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida



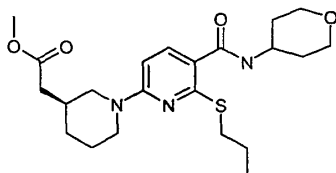
Se añadió hexametildisilazida de sodio (1M en THF)(9 mL, 9 mmol) a una disolución de 1-propanotiol (0,684g, 9 mmol) en DMF (14 mL) en atmósfera de N₂. Esta disolución se añadió a una disolución de 2,6-dicloro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (2,93g, 9 mmol) en DMF (14 mL) en atmósfera de nitrógeno N₂ y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua secuencialmente (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 50% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proveer 2,6-dicloro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (2,60 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ0,97 (3H, t), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,59 - 1,68 (2H, m), 1,75 - 1,79 (2H, m), 3,04 (2H, t), 3,34 - 3,43 (2H, m), 3,84 - 3,96 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,49 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 315; HPLC t_R = 2,17 min

Intermedio 76

{(3S)-1-[6-(Propiltio)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo



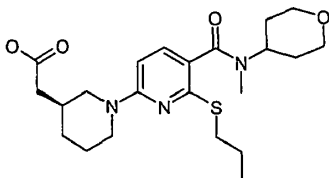
- 5 Se añadió 6-cloro-2-(propiltio)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)nicotinamida (0,205 g, 0,65 mmol) a 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo. Se calentaron HCl (0,189 g, 0,98 mmol) y carbonato de potasio (0,607 g, 2,93 mmol) en butironitrilo (3 mL) a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc:MeOH (19:1) en hexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar {(3S)-1-[6-(propiltio)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il}acetato de metilo (0,214g, 76%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ0,95 (3H, t), 1,23 - 1,34 (1H, m), 1,37 - 1,93 (10H, m), 2,24 - 2,35 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,86 - 3,00 (3H, m), 3,33 - 3,41 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,83 - 3,93 (3H, m), 4,19 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,64 (1H, m), 7,92 (1H, m)

- 15 m/z (ESI+) (M+H)+ = 436; HPLC t_R = 2,46 min

Ejemplo 174

Ácido [(3S)-1-{5-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acético



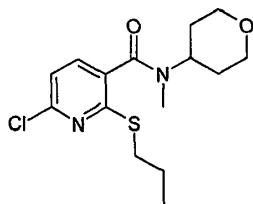
- 20 Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (0,130 g, 3,25 mmol) en agua (1,63 mL) a una disolución agitada de [(3S)-1-{5-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acetato de metilo (293 mg, 0,65 mmol) en MeOH (5 mL) a 18 °C, en un periodo de 1 minuto. La disolución resultante se agitó a 18 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2M y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y la suspensión leve se filtró a través de un filtro de miliporos de nylon para eliminar el sólido. La evaporación proporcionó el producto, ácido [(3S)-1-{5-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acético (281 mg, 100%), en forma de un sólido blanco

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ0,93 (3H, t), 1,23 - 1,29 (1H, m), 1,40 - 1,92 (10H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,67 - 3,55 (9H, m), 3,89 (2H, d), 4,15 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,36 - 4,66 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,26 (1H, d), 12,16 (1H, s)

- 30 m/z (ESI+) (M+H)+ = 434; HPLC t_R = 2,13 min

Intermedio 77

6-cloro-N-metil-2-(propiltio)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)nicotinamida



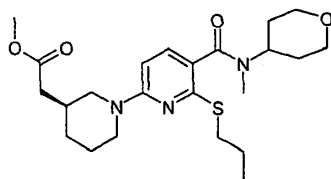
Se añadió en porciones 6-cloro-2-(propiltio)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (0,410 g, 1,3 mmol) en DMF (4 mL) a hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (0,063 g, 1,56 mmol) en DMF (2 mL) enfriado a 0 °C en un periodo de 2 minutos en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 25 minutos. Se añadió en una porción yoduro de metilo (0,069 ml, 1,1 mol) y la suspensión se calentó y agitó durante 72 horas a 20°C. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, acuoso (5 mL), luego se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en secuencias con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proveer 6-cloro-*N*-metil-2-(propiltio)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (0,422g, 99%) en forma de una goma clara incolora.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) (Rotámeros) δ0,95 (3H + 3H, q), 1,18 (1H, t), 1,50 - 1,68 (4H + 4H, m), 1,75 - 1,85 (2H + 2H, m), 2,67 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,07 - 3,18 (3H + 3H, m), 3,27 - 3,37 (1H, m), 3,42 (1H + 1H, d), 3,81 (1H + 1H, d), 3,93 - 3,97 (1H + 1H, m), 4,53 - 4,63 (1H, m), 7,28 - 7,31 (1H + 1H, m), 7,64 - 7,68 (1H + 1H, m)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 329; HPLC t_R = 2,28 min

15 Intermedio 78

[(3*S*)-1-{5-[Metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acetato de metilo



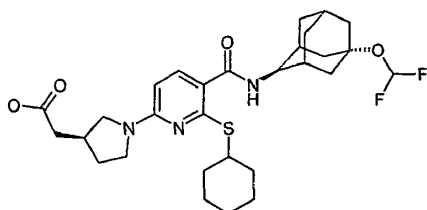
Se añadió 6-cloro-*N*-metil-2-(propiltio)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)nicotinamida (0,398 g, 1,21 mmol) a 2-(piperidin-3-il)acetato de (*S*)-metilo. Se calentaron HCl (0,353 g, 1,82 mmol) y carbonato de potasio (0,753 g, 5,45 mmol) en butironitrilo (3 mL) a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con agua secuencialmente (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea, gradiente de elución de 0 a 100% EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar [(3*S*)-1-{5-[metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)piridin-2-il}piperidin-3-il]acetato de metilo (0,310g, 57%) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ0,94 (2H, t), 1,25 - 1,31 (1H, m), 1,44 - 1,93 (10H, m), 2,25 - 2,36 (2H, m), 2,68 - 2,84 (4H, m), 2,88 - 3,11 (3H, m), 3,13 - 3,49 (2H, m), 3,83 - 3,94 (2H, M), 4,14 (1H, d), 4,24 - 4,27 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,26 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 450; HPLC t_R = 2,52 min

Ejemplo 175

30 Ácido 2-[(3*S*)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2*r*,5*s*)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]piperolidin-3-il]acético



A una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (600 mg, 1,04 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (5,19 mL, 10,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

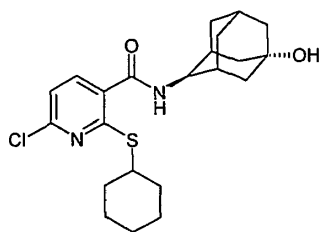
5 La reacción se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (430 mg, 73%) en forma de un polvo blanco.

10 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,47 (7H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,66-1,79 (3H, m), 1,81 - 2,25 (14H, m), 2,36 - 2,46 (2H, m), 2,55 - 2,64 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,36 - 3,40 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7 - 3,85 (2H, m), 3,9-3,96 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,6 (1H, d), 7,62 (1H, d), 12,15 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 564; HPLC t_R = 3,12 min.

Intermedio 79

6-cloro-2-ciclohexilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida



15 Se añadió carbonato de sodio anhidro (1,104 mL, 26,37 mmol) en una porción a 2,6-dicloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (3 g, 8,79 mmol) y ciclohexil mercaptano (1,022 g, 8,79 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas.

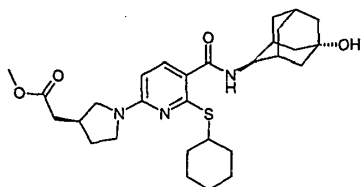
20 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (150 mL), y se lavó con agua (2x75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se trituró con 4:1 isohexano:EtOAc para dar el producto deseado (3,5g, 95%) en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 - 1,5 (7H, m), 1,59 - 1,8 (10H, m), 1,94-2,05 (5H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 3,7-3,85 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,23 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 421; HPLC t_R = 2,7 min.

Intermedio 80

25 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



Se añadió carbonato de potasio anhidro (0,985 g, 7,13 mmol) en una porción a hidrócloruro de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,427 g, 2,38 mmol) y 6-cloro-2-ciclohexilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,38 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

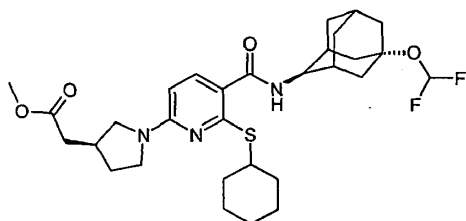
30 La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (740mg, 59%) en forma de una espuma amarilla.

5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 - 1,45 (7H, m), 1,57-1,8 (10H, m), 1,92-2,09 (7H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 3,1 (1H, dd), 3,36-3,44 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,66-3,84 (2H, m), 3,84 - 3,9 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,63 (1H, d) m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 528; HPLC t_R = 2,84 min.

Intermedio 81

2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



10

Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,286 mL, 2,77 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (730 mg, 1,38 mmol) y yoduro de cobre (I) (52,7 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) y se calentó a 45°C, durante un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

15

La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

20

El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (640 mg, 80%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

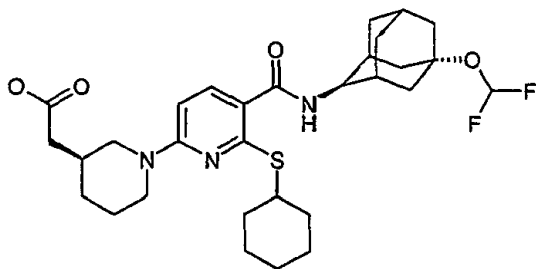
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 - 1,34 (8H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,53-1,67 (3H, m), 1,72 - 1,83 (4H, m), 1,84-2,1 (11H, m), 2,4 - 2,58 (1H, m), 2,99 (1H, dd), 3,23 - 3,33 (1H, m), 3,39 - 3,47 (1H, m), 3,5 (3H, s), 3,54 - 3,7 (2H, m), 3,79 - 3,85 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,75 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,51 (1H, d),

25

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; HPLC t_R = 3,6 min.

Ejemplo 176

Ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético



30

A una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (600 mg, 1,01 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (5,07 mL, 10,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

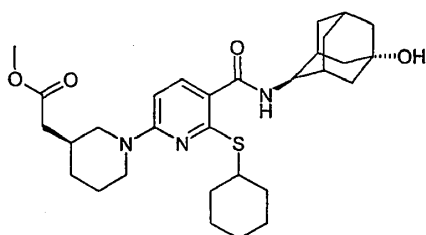
La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (500 mg, 85%) en forma de una espuma blanca.

- 5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26-1,5 (10H, m), 1,55-1,78 (4H, m), 1,8-2,08 (12H, m), 2,10-2,3 (4H, m), 2,75 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 3,68-3,78 (1H, m), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,18-4,3 (2H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,07 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; HPLC t_R = 3,28 min.

Intermedio 82

- 10 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2R,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



Se añadió carbonato de potasio anhidro (0,985 g, 7,13 mmol) en una porción a hidrocloreto de 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,460 g, 2,38 mmol) y 6-cloro-2-ciclohexilsulfanil-N-((2R,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (1 g, 2,38 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

- 15 La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

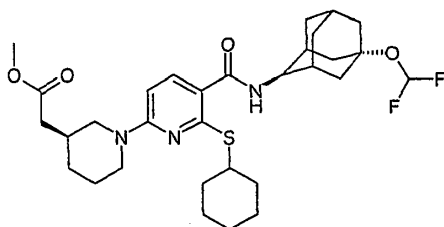
El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con acetato de etilo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2R,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (960 mg, 74%) en forma de una espuma amarilla pálida.

- 20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15-1,43 (9H, m), 1,48-1,69 (10H, m), 1,70 - 2,0 (9H, m), 2,14-2,31 (2H, m), 2,71 (1H, dd), 2,85 - 2,95 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,6-3,7 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,07-4,21 (2H, m), 4,3 (1H, s), 6,43 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,55 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 542; HPLC t_R = 3,00 min.

Intermedio 83

- 25 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2R,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



- 30 Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,362 mL, 3,51 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2R,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (950 mg, 1,75 mmol) y yoduro de cobre (I) (66,8 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) calentado a 45°C, en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

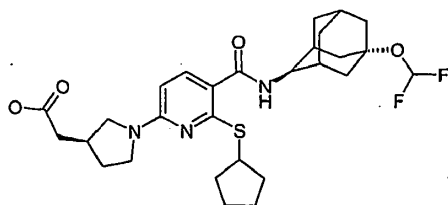
- 5 El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (650 mg, 62%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 - 1,52 (10H, m), 1,58 - 2,08 (15H, m), 2,09-2,12 (3H, m), 2,24 - 2,39 (2H, m), 2,78 (1H, dd), 2,94 - 3,01 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,68-3,77 (1H, m), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,15-4,3 (2H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d)

- 10 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 592; HPLC t_R = 3,72 min.

Ejemplo 177

Ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético



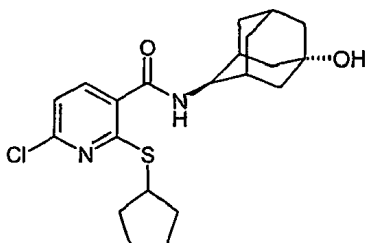
- 15 A una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (700 mg, 1,24 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (6,21 mL, 12,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

- 20 La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (560 mg, 82%) en forma de un polvo blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (2H, d), 1,49 - 1,75 (7H, m), 1,84 - 2,25 (14H, m), 2,42 (2H, d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,69 - 3,74 (1H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 6,12 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,15 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 550; HPLC t_R = 3,01 min.

- 25 Intermedio 84

6-cloro-2-ciclopentilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida



- 30 Se añadió carbonato sódico anhidro (1,104 mL, 26,37 mmol) en una porción a 2,6-dicloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (3 g, 8,79 mmol) y ciclopentil mercaptano (0,946 mL, 8,79 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas.

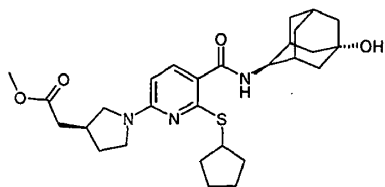
La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (150 mL), y se lavó con agua (2x75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto que se trituró con 4:1 isohexano:EtOAc para dar el producto deseado (3,2g, 89%) en forma de un polvo blanco.

5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (2H, d), 1,47 - 1,6 (2H, m), 1,64-1,85 (10H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 2,1-2,15 (2H, m), 2,16 - 2,28 (2H, m), 3,90 - 3,97 (2H, m), 4,45 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,70 - 7,75 (1H, m), 8,28 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 407; HPLC t_R = 2,55 min.

Intermedio 85

2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



10 Se añadió carbonato de potasio anhidro (1,019 g, 7,37 mmol) en una porción a hidrocloreto de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,441 g, 2,46 mmol) y 6-cloro-2-ciclopentilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,46 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

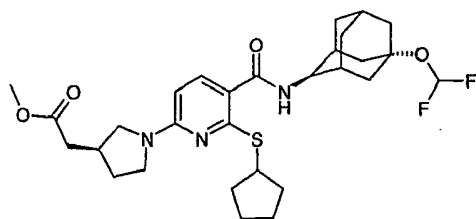
15 El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (1,0g, 79%) en forma de una espuma amarilla pálida.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,3-1,4 (2H, m), 1,48-1,78 (13H, m), 1,9-2,22 (8H, m), 2,55-2,7 (1H, m), 3,1 (1H, dd), 3,35-3,45 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,68 - 3,73 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 514; HPLC t_R = 2,68 min.

Intermedio 86

2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



25

30 Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (0,382 mL, 3,70 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (950 mg, 1,85 mmol) y yoduro de cobre (I) (70,4 mg, 0,37 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) y se calentó a 45°C, durante un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

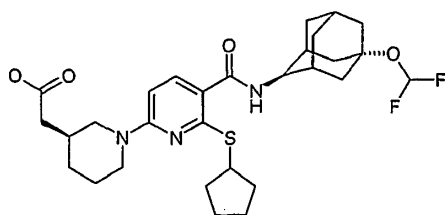
El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (740 mg, 71%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27-1,36 (2H, m), 1,37-1,65 (7H, m), 1,73 - 1,82 (5H, m), 1,83-1,92 (5H, m), 1,96-2,1 (6H, m), 2,4-2,57 (1H, m), 3,0 (1H, dd), 3,25 - 3,35 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,93 (2H, m), 6,12 (1H, d), 6,57 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 564; HPLC *t*_R = 3,46 min.

Ejemplo 178

Ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético



10

A una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (700 mg, 1,21 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (6,06 mL, 12,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

15

La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (620 mg, 91%) en forma de una espuma blanca.

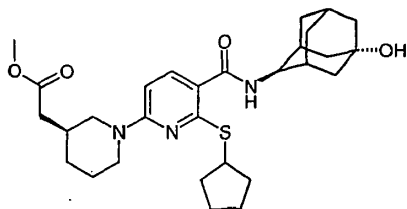
20

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23-1,35 (1H, m), 1,38-1,75 (10H, m), 1,8-1,93 (6H, m), 1,95-2,06 (4H, m), 2,08-2,27 (7H, m), 2,75 (1H, dd), 2,98 (1H, dd), 3,9-4,03 (2H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,1 (1H, s),

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 564; HPLC *t*_R = 3,13 min.

Intermedio 87

2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



25

Se añadió carbonato de potasio anhidro (1,019 g, 7,37 mmol) en una porción a hidrocloreuro de 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,476 g, 2,46 mmol) y 6-cloro-2-ciclopentilsulfanil-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,46 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

30

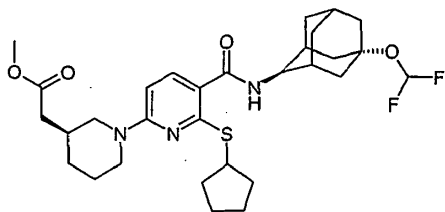
El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (1,15g, 89%) en forma de una espuma blanca.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,75 (17H, m), 1,79 - 2,2 (9H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,77 (1H, dd), 2,92-3,02 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,84 - 3,87 (1H, m), 3,92-4,0 (1H, m), 4,12 - 4,18 (1H, m), 4,24 - 4,30 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,61 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 528; HPLC t_R = 2,86 min.

5 Intermedio 88

2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



10 Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,431 mL, 4,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (1,1 g, 2,08 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,079 g, 0,42 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) calentado a 45°C, en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

15 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

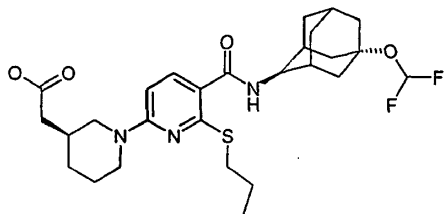
El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (750 mg, 62%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 - 1,34 (1H, m), 1,40-1,74 (10H, m), 1,81-1,94 (6H, m), 1,95 - 2,21 (9H, m), 2,23-2,37 (2H, m), 2,78 (1H, dd), 2,94 - 3,01 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,90 - 4,00 (2H, m), 4,16 - 4,19 (1H, m), 4,27 - 4,32 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,89 (1H, t), 7,61 - 7,63 (1H, d), 7,67 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; HPLC t_R = 3,55 min.

Ejemplo 179

Ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético



25

A una disolución de 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (850 mg, 1,54 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2M (7,70 mL, 15,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

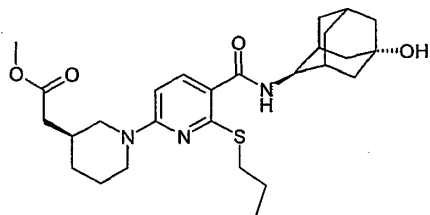
30 La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (750 mg, 91%) en forma de una espuma blanca.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,22 - 1,33 (1H, m), 1,40-1,52 (3H, m), 1,58 - 1,7 (3H, m), 1,8-1,94 (6H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,11 - 2,3 (5H, m), 2,80 (1H, dd), 2,9-3,1 (3H, m), 3,9-3,98 (1H, m), 4,17-4,25 (1H, m), 4,27 - 4,32 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,09 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 538; HPLC t_R = 2,96 min.

5 Intermedio 89

2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il)-3-piperidil]acetato de metilo



Se añadió carbonato de potasio anhidro (1,088 g, 7,88 mmol) en una porción a hidrocloreuro de 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,508 g, 2,63 mmol) y 6-cloro-N-(5-hidroxi-2-adamantil)-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida (1 g, 2,63 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

10

La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il)-3-piperidil]acetato de metilo (1,11g, 84%) en forma de una espuma amarilla pálida.

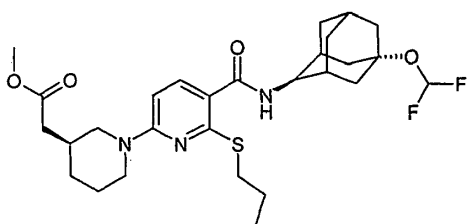
15

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,25 - 1,36 (3H, m), 1,40 - 1,46 (1H, m), 1,57 - 1,77 (9H, m), 1,79 -2,1 (7H, m), 2,24 - 2,38 (2H, m), 2,7 (1H, dd), 2,93 - 3,06 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,82-3,9 (1H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,24 - 4,3 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 502; HPLC t_R = 2,64 min.

20 Intermedio 90

2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il)-3-piperidil]acetato de metilo



Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,453 mL, 4,39 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il)-3-piperidil]acetato de metilo (1,1 g, 2,19 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,084 g, 0,44 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) calentado a 45°C, en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

25

La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

30

El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (875 mg, 72%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

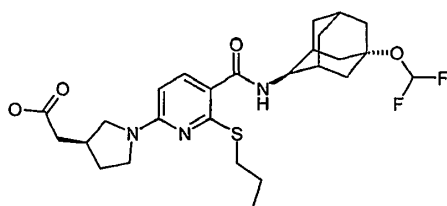
5 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,24 - 1,34 (1H, m), 1,38-1,5 (3H, m), 1,58 - 1,71 (3H, m), 1,76- 2,08 (10H, m), 2,09-2,2 (3H, m), 2,24 - 2,35 (2H, m), 2,81 (1H, dd), 2,91 - 3,08 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,15-4,22 (1H, m), 4,24 - 4,32 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 552; HPLC t_R = 3,39 min.

Ejemplo 180

Ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético

10



A una disolución de 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (760 mg, 1,41 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (7,07 mL, 14,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

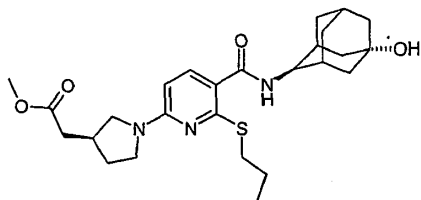
15 La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (30 mL), se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó en secuencias con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (670 mg, 91%) en forma de un polvo amarillo pálido.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,40 - 1,47 (2H, m), 1,59 - 1,75 (3H, m), 1,85-2,24 (12H, s), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,7-3,78 (1H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,15 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 524; HPLC t_R = 2,86 min.

Intermedio 91

2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



25

Se añadió carbonato de potasio anhidro (1,088 g, 7,88 mmol) en una porción a hidrocloreuro de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,472 g, 2,63 mmol) y 6-cloro-N-((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)-2-propilsulfanil-piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,63 mmol) en butironitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a 115 °C durante 3 días.

30 La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite anaranjado.

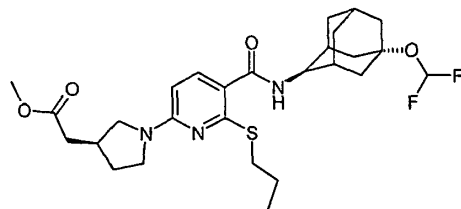
El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (980 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,33 - 1,36 (2H, m), 1,59 - 1,75 (9H, m), 1,92-2,08 (5H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,53-2,7 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,08 - 3,13 (1H, m), 3,39 - 3,41 (1H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,69 - 3,74 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,13 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 488; HPLC t_R = 2,52 min.

5 Intermedio 92

2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo



10 Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,411 mL, 3,98 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo (970 mg, 1,99 mmol) y yoduro de cobre (I) (76 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo anhidro (27 mL) calentado a 45°C, en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

15 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (2x25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

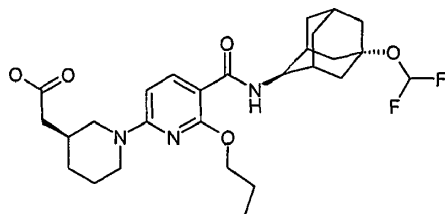
El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (790 mg, 74%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,39-1,48 (2H, m), 1,59 - 1,78 (3H, m), 1,84 - 1,95 (4H, m), 1,96-2,06 (5H, s), 2,07-2,22 (5H, t), 2,53 - 2,7 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,33 - 3,46 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,70 - 3,77 (1H, m), 3,91 - 3,97 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,88 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 538; HPLC t_R = 3,29 min.

Ejemplo 181

Ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético



25

A una disolución de 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (120 mg, 0,22 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió hidróxido sódico 2M (1 mL, 2,00 mmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 24 horas.

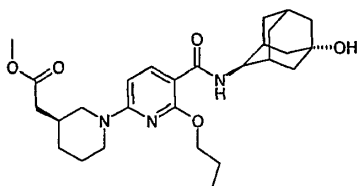
30 La mezcla se evaporó hasta aproximadamente un cuarto de volumen, se añadió agua (5 mL) y la mezcla se acidificó con ácido cítrico 1M (2 mL), causando la formación de un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para proporcionar ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético (110 mg, 94%)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t), 1,2-1,35 (1H, m), 1,37-1,49 (1H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 1,61 - 1,96 (11H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,1-2,3 (5H, m), 2,82 (1H, dd), 2,95-3,06 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 4,1 - 4,2 (1H, m), 4,25 - 4,28 (1H, m), 4,31 - 4,41 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,97 (1H, d), 8,02 (1H, d), 12,2 (1H, s),

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 522; HPLC t_R = 2,97 min.

5 Intermedio 93

2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



10 Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (disolución 2M en éter) (0,329 mL, 0,66 mmol) a una disolución agitada de ácido 2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético (207 mg, 0,44 mmol) en 3:2 tolueno:metanol (5 mL) a 22°C, en un periodo de 1 minuto. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se añadieron gota a gota otros 200µL de TMS diazometano 2M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

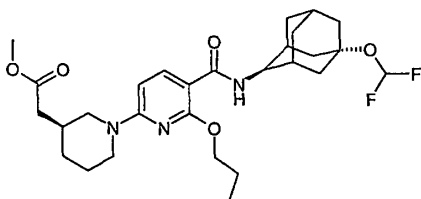
15 La mezcla se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (210mg, 99%) en forma de un aceite incoloro que se cristalizó en reposo hasta un sólido blanco.

20 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t), 1,18 - 1,45 (4H, m), 57 - 1,9 (13H, m), 1,93 - 2,05 (3H, m), 2,2 - 2,32 (2H, m), 2,79 (1H, dd), 2,9 - 3,0 (1H, m), 3,6 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,04-4,1 (1H, m), 4,17 - 4,23 (1H, m), 4,26 - 4,35 (1H, m), 4,4 (1H, s), 6,4 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,0 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 486; HPLC t_R = 2,63 min.

Intermedio 94

2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil)carbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo



25 Se añadió gota a gota una disolución de ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,128 mL, 1,24 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a una disolución de 2-[(3S)-1-[5-(((2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo (200 mg, 0,41 mmol) y yoduro de cobre (I) (15,69 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) calentado a 45°C, en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 45 °C durante 30 minutos.

30 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite anaranjado.

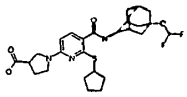
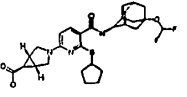
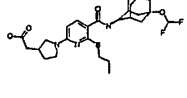
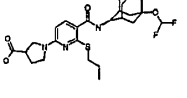
El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado (120 mg, 54%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

5 $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, t), 1,24-1,38 (1H, m), 1,5-1,64 (4H, m), 1,7 - 1,8 (1H, m), 1,82 -2,18 (11H, m), 2,2-2,32 (5H, m), 2,81 (1H, dd), 3,00 - 3,07 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,10 - 4,15 (1H, m), 4,24,3 (2H, m), 4,36 - 4,42 (2H, m), 6,28 (1H, d), 6,37 (1H, t), 8,10 (1H, d), 8,26 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 536; HPLC t_R = 3,46 min.

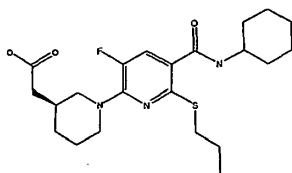
Los siguientes Ejemplos se prepararon en un modo similar al Ejemplo 175 a partir de los correspondientes compuestos ácidos.

10

Compuesto	Ej.	Nombre	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH ⁺
	182	ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,36-1,44 (2H, m), 1,45-1,73 (6H, m), 1,88-1,91 (4H, m), 1,92-2,06 (4H, m), 2,07 - 2,3 (7H, m), 3,13-3,27 (1H, m), 3,43 - 3,58 (2H, m), 3,60 - 3,72 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 3,96 - 4,04 (1H, m), 6,17 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,64 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,5 (1H, s),	536; HPLC t_R = 2,92 min.
	183	ácido (1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d6) 1,32-1,44 (2H, m), 1,45-1,74 (7H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 1,92-2,01 (4H, m), 2,05-2,21 (7H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,72 - 3,85 (2H, m), 3,88-4,02 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,89 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,3 (1H, s),	548; HPLC t_R = 2,92 min.
	184	ácido 2-[(3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,96 (3H, t), 1,37 - 1,45 (2H, m), 1,57- 1,77 (3H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 1,93- 2,04 (4H, m), 2,08-2,22 (4H, m), 2,39 - 2,49 (2H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 3,01 (2H, t), 3,05-3,14 (1H, m), 3,3-3,43 (1H, m), 3,5-3,62 (1H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 3,9-3,98 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,20 (1H, s),	524; HPLC t_R = 2,84 min.
	185	ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico	$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d6) 0,9 (3H, t), 1,3-1,4 (2H, m), 1,5 - 1,62 (2H, m), 1,77-1,89 (4H, m), 1,9-2,0 (4H, m), 2,03-2,24 (5H, m), 2,96 (2H, t), 3,1-3,22 (1H, m), 3,37-3,48 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,83-3,9 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,84 (1H, t), 7,6 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,5 (1H, s),	510; HPLC t_R = 2,77 min.

Ejemplo 186

Ácido (S)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acético



Se añadió una disolución de hidróxido sódico acuoso 2N (1,6 mL, 3,19 mmol) a una disolución agitada de 2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoyl)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (240 mg, 0,53 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas.

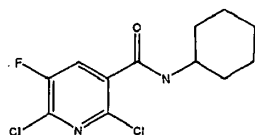
5 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en EtOAc (25 mL), y se lavó en secuencias con HCl 2M (2 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar ácido (S)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoyl)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acético (225 mg, 97%) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,13 - 1,18 (1H, m), 1,22 - 1,30 (6H, m), 1,55 - 1,65 (4H, m), 1,70 - 1,84 (5H, m), 1,93 - 2,00 (1H, m), 2,13 - 2,24 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,93 - 3,02 (3H, m), 3,62 - 3,68 (1H, m), 4,03 (1H, d), 4,11 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,95 (1H, d), 12,17 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 438; HPLC t_R = 2,83 min.

Intermedio 95

2,6-dicloro-N-ciclohexil-5-fluoronicotinamida



15

Se añadió en porciones cloruro de oxalilo (3,74 mL, 42,86 mmol) a ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (3,00 g, 14,29 mmol) en diclorometano (40 mL) a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM (10 mL).

20 Esta disolución se añadió en porciones a una disolución agitada de ciclohexilamina (2,45 mL, 21,4 mmol) en diclorometano (40 mL) a 20°C. La disolución resultante se agitó a 20 °C durante 5 horas.

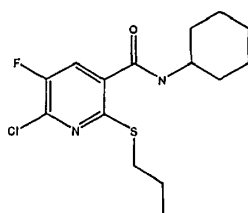
La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 1 N (10 mL), agua (10 ml), NaHCO₃ saturado (10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto.

25 ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (5H, t), 1,57 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,84 (2H, m), 3,72 (1H, m), 8,21 - 8,23 (1H, d), 8,54 - 8,58 (1H, d)

m/z (ESI+) M+Acetonitrilo = 332; HPLC t_R = 2,33 min.

Intermedio 96

6-cloro-N-ciclohexil-5-fluoro-2-(propiltio)nicotinamida



Se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (8,24 mL, 8,24 mmol) en THF (1M) a una disolución agitada de 1-propanotiol (0,622 mL, 6,87 mmol) en DMF (30 mL) a 5°C, en un periodo de 3 minutos bajo aire. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 15 minutos. Se añadió 2,6-dicloro-N-ciclohexil-5-fluoronicotinamida (2,0 g, 6,87 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente.

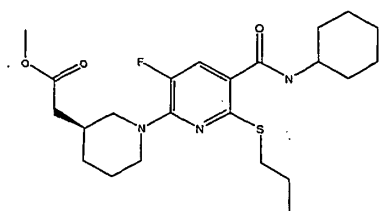
- 5 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en EtOAc (75 mL), y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto.

10 El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-cloro-N-ciclohexil-5-fluoro-2-(propiltio)nicotinamida (0,900 g, 40 %) en forma de un sólido blanco.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 331; HPLC t_R = 2,98 min.

Intermedio 97

2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo



- 15 Se añadió hidrocloreuro de 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (263 mg, 1,36 mmol) a 6-cloro-N-ciclohexil-5-fluoro-2-(propiltio)nicotinamida (500 mg, 1,51 mmol) y carbonato de potasio (418 µl, 3,02 mmol) en butironitrilo (20 ml) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de aire. La suspensión resultante se agitó a 120 °C durante 80 horas.

20 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en EtOAc (50 mL), y se lavó en secuencias con agua (20 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto.

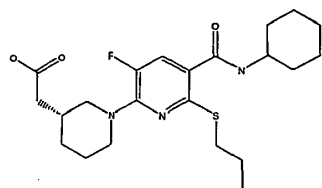
El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo (240 mg, 35%) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H NMR (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,10 - 1,17 (1H, m), 1,24 - 1,32 (5H, m), 1,54 - 1,64 (4H, m), 1,70 - 1,73 (3H, m), 1,80 - 1,84 (3H, m), 1,97 - 2,02 (1H, m), 2,26 - 2,31 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,96 (2H, t), 3,02 (1H, t), 3,61 (3H, s), 3,60 - 3,66 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,08 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,91 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 452; HPLC t_R = 3,29 min.

Ejemplo 187

Ácido (R)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)piridin-2-il)piperidin-3-il)acético



30

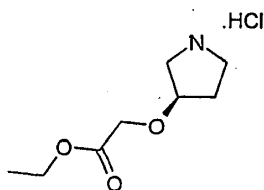
Se preparó en un modo similar a aquel descrito arriba a partir de 6-cloro-N-ciclohexil-5-fluoro-2-(propiltio)nicotinamida, usando hidrocloreuro de 2-(piperidin-3-il)acetato de (S)-metilo seguido de hidrólisis de éster como se describió anteriormente para dar el compuesto deseado (190 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,08 - 1,22 (2H, m), 1,26 - 1,30 (5H, m), 1,55 - 1,65 (4H, m), 1,70 - 1,84 (5H, m), 1,93 - 1,98 (1H, m), 2,16 - 2,21 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,93 - 3,00 (3H, m), 3,60 - 3,70 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,11 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,95 (1H, d), 12,17 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 438; HPLC t_R = 2,81 min.

- 5 Como parte del programa de trabajo anterior, se prepararon una serie de materiales de partida de aminoéster y se utilizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos

hidrocloruro de 2-(pirrolidin-3-iloxi)acetato de (R)-etilo



- 10 Se disolvió (3R)-3-(etoxicarbonilmetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,0g, 15,42 mmol) en HCl 4N en 1,4-dioxano (50 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó, se co-evaporó con 1,4-dioxano (3x50 mL) y se secó en alto vacío para dar hidrocloruro de 2-(pirrolidin-3-iloxi)acetato de (R)-etilo en forma de un aceite anaranjado que solidificó en reposo. (3,2 g, 100%),

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,89 - 1,98 (1H, m), 2,05 - 2,10 (1H, m), 3,14 - 3,4 (4H, m), 4,14 (2H, q), 4,18 (2H, s), 4,29 - 4,33 (1H, m), 9,29 (1H, s ancho), 9,65 (1H, s ancho),

- 15 El (3R)-3-(etoxicarbonilmetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizado se preparó como se describe a continuación

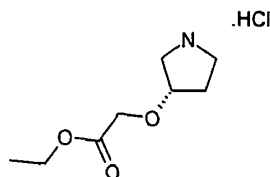
- 20 Se añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (58,7 mL, 58,75 mmol) a una disolución agitada de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10 g, 53,41 mmol) en DMF (100 mL) en un periodo de 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (8,92g, 53,41mmol) durante 10 minutos (exotermo. La temperatura se mantuvo debajo de 30°C usando un baño de agua fría) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

La mezcla de reacción se evaporó, se añadió EtOAc (200 ml) y se lavó con agua secuencialmente (4 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto (14 g) en forma de un aceite anaranjado.

- 25 El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 20 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto (4,0 g, 28%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 3,2-3,32 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,1-4,2 (5H, m)

- 30 hidrocloruro de 2-(pirrolidin-3-iloxi)acetato de (S)-etilo



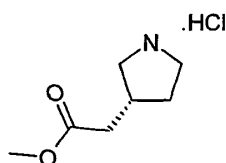
Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, a partir de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4,7g, 17,2 mmol) para dar el producto deseado (3,6g, 100%) en forma de un aceite que se solidificó en reposo.

1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,86 - 1,97 (1H, m), 2,04 - 2,12 (1H, m), 3,1 - 3,3 (4H, m), 4,12 (2H, q), 4,17 (2H, s), 4,27 - 4,33 (1H, m), 9,3 (1H, s ancho), 9,55 (1H, s ancho) el 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo empleado como material de partida se preparó como se describe a continuación

5 Se preparó en un modo similar a aquel de arriba, a partir de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (10 g, 53,41 mmol) para dar el producto deseado (4,7g, 32%) en forma de un aceite amarillo pálido.

1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 3,2-3,32 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,1-4,2 (5H, m)

hidrocloruro de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de (R)-metilo

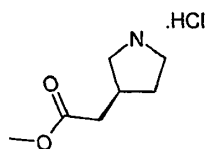


10 Se agitó ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (5,0 g, 21,81 mmol) en HCl 4N en dioxano (50 mL) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se evaporó, se co-evaporó con dioxano (3x30 mL) y se secó en alto vacío para dar un aceite amarillo.

15 Éste se disolvió en metanol (50 mL) a 10°C y la disolución se saturó con gas HCl. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se evaporara. El residuo se co-evaporó con metanol (2x30 mL) y tolueno (3x 30 mL) y se secó en alto vacío para dar un aceite amarillo (4,0 g),

1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 - 1,57 (1H, m), 2,063- 2,13 (1H, m), 2,47 - 2,59 (3H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,03 - 3,12 (1H, m), 3,14 - 3,25 (1H, m), 3,27 - 3,48 (3H, m), 3,61 (3H, s), 9,42 (2H, s)

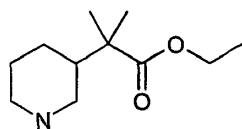
hidrocloruro de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de (S)-metilo



20 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, a partir de ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (5,0g, 21,81 mmol) para dar el compuesto deseado (4,0g, 100%) en forma de un aceite amarillo.

1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 - 1,57 (1H, m), 2,063- 2,13 (1H, m), 2,47 - 2,59 (3H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,03 - 3,12 (1H, m), 3,14 - 3,25 (1H, m), 3,27 - 3,48 (3H, m), 3,61 (3H, s), 9,42 (2H, s),

Hidrocloruro de 2-metil-2-(3-piperidil)propanoato de etilo



25 H-Cl

Se agitaron 2-metil-2-piridin-3-il-propanoato de etilo (1,80 g, 9,3 mmol) en etanol (100 ml) y rodio al 5% en alúmina (180 mg, 0,09 mmol) en atmósfera de hidrógeno a una presión de 4 bar y una temperatura de 25°C durante 12 horas.

30 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador. Se añadieron 10 mL de HCl 4N en dioxano para formar la sal hidrocloruro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar hidrocloruro de 2-metil-2-(3-piperidil)propanoato de etilo en forma de un aceite pardo (2,19 g, 100%).

^1H NMR (300,073 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,08 (6H, m), 1,20 (3H, t), 1,52 - 1,70 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,96 - 2,04 (1H, m), 2,60 - 2,80 (2H, m), 3,05 - 3,19 (2H, m), 4,08 (2H, q), 8,75 - 9,35 (2H, m)

El 2-metil-2-piridin-3-il-propanoato de etilo utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación

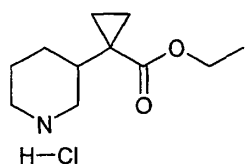
5 A una disolución de 3-piridil acetato de etilo (3,30 g, 20,0 mmol) en DMF (30,0 mL) se le añadió una disolución 0,5M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (80,0 mL, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir MeI (3,99 mL, 64,0 mmol) en una porción. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas,

10 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM (150 mL) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (25 mL), agua (50 ml) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-metil-2-piridin-3-il-propanoato de etilo (1,80 g, 9,3 mmol, 47%) en forma de un aceite anaranjado.

15 ^1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,55 (6H, s), 4,08 (2H, q), 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 8,46 - 8,48 (1H, m), 8,56 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 194; HPLC t_R = 0,71 min.

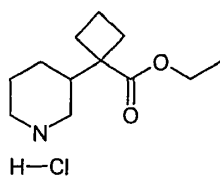
Hidrocloreto de 1-(3-piperidil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



20 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, haciendo reaccionar 2-piridin-3-ilacetato de etilo con 1,2-dibromoetano para dar 1-piridin-3-ilciclopropano-1-carboxilato de etilo, que luego se hidrogenó para dar el compuesto deseado en forma de un aceite pardo (reacción cuantitativa).

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,22 (5H, m), 1,23 - 1,28 (2H, m), 1,45 - 1,83 (5H, m), 2,67 - 2,93 (2H, m), 3,02 - 3,36 (2H, m), 4,01 - 4,08 (2H, m), 8,75 - 9,35 (2H, m)

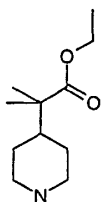
Hidrocloreto de 1-(3-piperidil)ciclobutano-1-carboxilato de etilo



25 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, haciendo reaccionar 2-piridin-3-ilacetato de etilo con 1,3-dibromopropano para dar 1-piridin-3-ilciclobutano-1-carboxilato de etilo, que luego se hidrogenó para dar el compuesto deseado en forma de un aceite pardo (reacción cuantitativa).

30 ^1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 - 1,18 (1H, m), 1,20 - 1,26 (3H, t), 1,62 - 1,79 (5H, m), 2,03 - 2,31 (5H, m), 2,58 - 2,78 (2H, m), 3,19 (2H, d), 4,13 (2H, q), 8,90 - 9,42 (2H, d)

2-Metil-2-(4-piperidil)propanoato de etilo



Se agitaron 2-metil-2-piridin-4-il-propanoato de etilo (1,50 g, 7,77 mmol) en etanol (100 ml) y rodio al 5% en alúmina (150 mg, 0,075 mmol) en atmósfera de hidrógeno a una presión de 4 bars y una temperatura de 25°C durante 12 horas.

5 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-metil-2-(4-piperidil)propanoato de etilo en forma de un aceite negro (reacción cuantitativa).

¹H NMR (300,073 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (6H, s), 1,17 (3H, t), 1,25 - 1,33 (2H, m), 1,48 (1H, d), 1,52 - 1,64 (2H, m), 1,80 (1H, s), 2,55 - 2,61 (2H, m), 3,09 (2H, d), 4,05 (2H, q)

El 2-metil-2-piridin-4-il-propanoato de etilo utilizado como material de partida se preparó como se describe a continuación

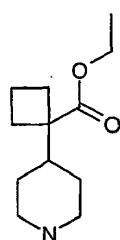
10 A una disolución de 4-piridil acetato de etilo (1,855 mL, 12,12 mmol) en DMF (30,0 mL) se le añadió LiHMDS (15,15 mL, 15,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir yoduro de metilo (1,21 mL, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes de añadir más LiHMDS (15,15 mL, 15,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora antes de añadir más yoduro de metilo (1,21 mL, 19,4 mmol). La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante dos horas.

15 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM (150 mL) y se lavó secuencialmente con NH₄Cl saturado (25 mL), agua (50 ml) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se cargó en Celite y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-metil-2-piridin-4-il-propanoato de etilo (1,061 g, 5,50 mmol, 45%) en forma de un aceite amarillo.

20

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 194; HPLC t_R = 2,44 min.

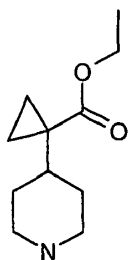
1-(4-Piperidil)ciclobutano-1-carboxilato de etilo



25 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, haciendo reaccionar 4-piridil acetato de etilo con 1,3-dibromopropano para dar 1-piridin-4-ilciclobutano-1-carboxilato de etilo que luego se hidrogenó para dar el compuesto deseado en forma de un aceite negro (reacción cuantitativa).

¹H NMR (300,073 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (2H, t), 1,10 - 1,23 (5H, m), 1,50 - 1,54 (2H, m), 1,63 - 1,75 (3H, m), 1,83 (1H, s), 1,95 - 2,01 (2H, m), 2,22 - 2,28 (2H, m), 2,42 (1H, d), 2,99 (1H, d), 4,07 (2H, q)

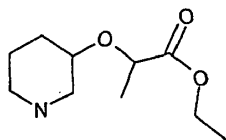
1-(4-Piperidil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, haciendo reaccionar 4-piridil acetato de etilo con 1,2-dibromoetano para dar 1-piridin-4-ilciclopropano-1-carboxilato de etilo que luego se hidrogenó para dar el compuesto deseado en forma de un aceite negro (reacción cuantitativa).

- 5 $^1\text{H NMR}$ (300,073 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 - 0,78 (2H, m), 0,92 - 0,98 (2H, m), 1,14 (3H, t), 1,23 - 1,32 (2H, m), 1,42 - 1,50 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,89 - 2,93 (4H, m), 4,01 (2H, q)

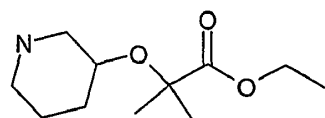
2-(3-Piperidiloxi)propanoato de etilo



- 10 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente a partir de 2-piridin-3-iloxipropanoato de etilo para dar el compuesto deseado en forma de una goma negra (reacción cuantitativa).

$^1\text{H NMR}$ (300,073 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 - 1,22 (5H, m), 1,25 - 1,27 (2H, m), 1,38 (2H, d), 1,64 - 1,68 (2H, m), 1,76 - 1,86 (2H, m), 2,76 - 3,05 (2H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 4,03 - 4,18 (3H, m)

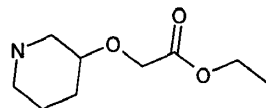
2-Metil-2-(3-piperidiloxi)propanoato de etilo



- 15 Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente a partir de 2-metil-2-piridin-3-iloxi-propanoato de etilo para dar el compuesto deseado en forma de una goma negra (reacción cuantitativa).

$^1\text{H NMR}$ (300,073 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t), 1,23 - 1,28 (2H, m), 1,30 (6H, s), 1,54 - 1,59 (1H, m), 1,82 - 1,91 (1H, m), 2,20 - 2,29 (2H, m), 2,69 (1H, d), 2,95 - 2,97 (2H, m), 3,17 - 3,28 (1H, m), 4,10 (2H, q)

2-(3-Piperidiloxi)acetato de etilo

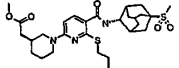
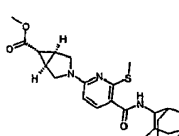
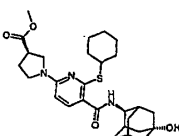
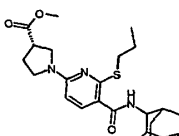
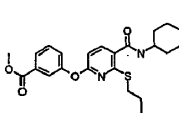
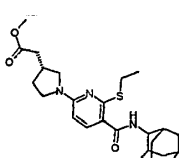


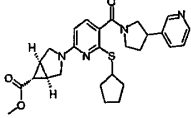
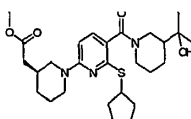
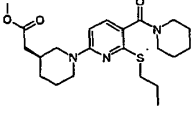
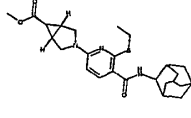
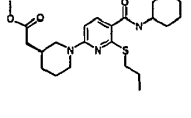
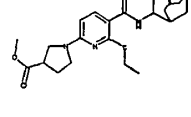
20

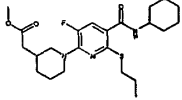
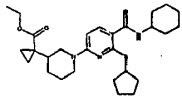
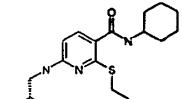
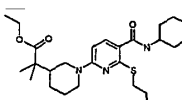
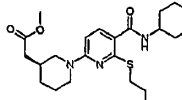
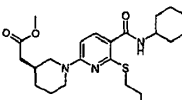
Se preparó en un modo similar a aquel descrito anteriormente, a partir de 2-(2-cloropiridin-3-il)oxiacetato de etilo para dar el compuesto deseado en forma de una goma de color pardo (reacción cuantitativa).

$^1\text{H NMR}$ (300,073 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t), 1,54 - 1,65 (2H, m), 1,76 - 1,84 (2H, m), 2,89 - 2,95 (4H, m), 3,13 - 3,19 (1H, m), 3,68 - 3,76 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,20 (2H, s)

- 25 Como parte del programa de trabajo anterior, se caracterizó una serie de intermedios de éster de productos finales. Los ejemplos representativos se exponen a continuación

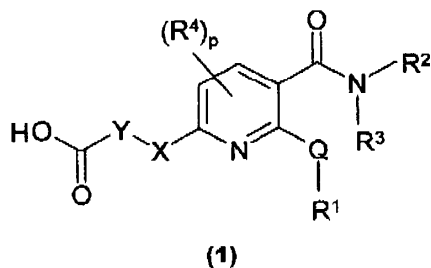
Éster	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-metilsulfonil-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil] acetato de metilo	¹ H NMR (300,13 MHz, CDCl ₃) 0,97 (3H, t), 1,15 - 1,35 (2H, m), 1,55 - 1,75 (5H, m), 1,82 - 1,87 (1H, m), 1,94 - 2,26 (14H, m), 2,70 - 2,80 (4H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,07 - 3,18 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,11 - 4,25 (3H, m), 6,32 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,84 (1H, d)	564; HPLC t _R = 2,72 min.
	(1R,5S)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,59 (t, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 1,82 - 2,07 (m, 10H), 2,24 - 2,29 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (d, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 1H), 7,84 (d, 1H)	442; HPLC t _R = 3,09 min
	(3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2R,5S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxilato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,29 - 2,38 (m, 26H), 3,23 (quintete, 1H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 5H), 3,94 - 4,05 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,92 (d, 1H)	514; HPLC t _R = 2,65 min.
	(3S)-1-[(2R,5S)-5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxilato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,03 (t, 3H), 1,61 - 2,09 (m, 16H), 2,31 (q, 2H), 3,15 - 3,28 (m, 3H), 3,45 - 3,87 (m, 7H), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 7,90 (d, 1H)	458; HPLC t _R = 3,33 min.
	3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 0,70 (t, 3H), 1,20 - 1,52 (m, 7H), 1,58 - 1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (d, 1H)	429; HPLC t _R = 3,06 min
	2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acetato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,38 (t, 3H), 1,61 - 1,81 (m, 5H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,24 (q, 1H), 2,49 (d, 2H), 2,65 - 2,79 (m, 1H), 3,10 - 3,21 (m, 1H), 3,23 (q, 2H), 3,48 (q, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,79 (t, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 7,88 (d, 1H)	458; HPLC t _R = 3,28 min.

Éster	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	(1R,5S)-3-[6-ciclopentil sulfanil- 5-(3-piridin-3-il pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-azabicyclo [3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,63 (4H, m), 1,69 - 1,80 (3H, m), 2,11 - 2,20 (3H, m), 2,25 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,52 - 3,60 (4H, m), 3,69 (4H, s), 3,74 - 3,87 (4H, m), 4,05 - 4,12 (2H, m), 5,99 (1H, d), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,57 (1H, s), 8,41 - 8,47 (1H, m)	493
	2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil] acetato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,10- 1,40 (10H, m), 1,52 - 1,80 (12H, m), 1,86 - 1,95 (2H, m), 2,08 - 2,16 (3H, m), 2,26 - 2,29 (2H, m), 2,60 (1H, s), 2,72 - 2,79 (2H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,03 - 4,16 (2H, m), 4,24 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,19 (1H, d)	504
	2-[(3S)-1-[5-(piperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo	¹ H NMR (300,072 MHz, CDCl ₃) 1,01 (3H, t), 1,22 - 1,35 (1H, m), 1,62 - 1,78 (11H, m), 1,87 - 1,93 (1H, m), 2,03 - 2,13 (1H, m), 2,22 - 2,35 (2H, m), 2,71 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,02 (1H, m), 3,05 - 3,17 (2H, m), 3,43 - 3,65 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,13 - 4,25 (2H, m), 6,32 (1H, d), 7,21 (1H, d)	420
	(1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,26 (3H, t), 1,49 - 1,54 (3H, m), 1,71 (2H, s), 1,77 - 1,81 (5H, m), 1,84 (1H, s), 1,91 (2H, s), 2,05 - 2,08 (2H, m), 2,23 - 2,24 (2H, m), 3,03 (2H, q), 3,51 (2H, d), 3,62 (2H, s), 3,81 (2H, d), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,01 - 4,09 (1H, m), 6,15 (1H, d), 7,62 - 7,67 (2H, m)	456; HPLC t _R = 3,31 min.
	2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,10 - 1,18 (1H, m), 1,20 - 1,30 (5H, m), 1,42 (1H, d), 1,60 (3H, m), 1,64 - 1,69 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,79 (3H, t), 1,85 - 1,90 (1H, m), 2,29 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,86 - 3,00 (3H, m), 3,63 (4H, d), 4,18 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,79 (1H, d)	434; HPLC t _R = 3,14 min.
	(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxilato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,27 (3H, t), 1,52 (2H, d), 1,72 (2H, s), 1,78 - 1,86 (6H, m), 1,92 (2H, s), 2,08 (2H, d), 2,15 - 2,21 (1H, m), 2,24 - 2,30 (1H, m), 3,06 (2H, q), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,70 - 3,75 (1H, m), 3,94 - 3,99 (1H, m), 6,19 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, d)	444; HPLC t _R = 3,25 min.

Éster	Nombre	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo	¹ H NMR (500,13 MHz, DMSO-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,06 - 1,11 (1H, m), 1,24 - 1,32 (5H, m), 1,54 - 1,64 (4H, m), 1,70 - 1,73 (3H, m), 1,80 - 1,84 (3H, m), 1,97 - 2,02 (1H, m), 2,26 - 2,31 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,96 (2H, t), 3,02 (1H, t), 3,61 (3H, s), 3,60 - 3,66 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,08 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,91 (1H, d)	452; HPLC t _R = 3,29 min.
	1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxilato de etilo	¹ H NMR (300,073 MHz, DMSO-d ₆) 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,00 - 1,08 (2H, m), 1,15 (3H,t), 1,25 (3H, m), 1,35 - 1,41 (1H, m), 1,44 - 1,50 (5H, m), 1,48 - 1,74 (10H, m), 1,75 - 1,82 (2H, m), 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,71 - 2,89 (2H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,87 - 3,93 (1H, m), 3,98 - 4,07 (2H, q), 4,32 - 4,45 (2H, m), 6,47 (1H, d), 7,57 - 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d)	500; HPLC t _R = 3,71 min.
	4-[[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxilato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 0,87 - 0,98 (5H, m), 1,12 - 1,25 (3H, m), 1,29 - 1,41 (4H, m), 1,49 - 1,55 (2H, m), 1,61 - 1,70 (4H, m), 1,83 (2H, d), 1,92 - 1,97 (4H, m), 2,14 - 2,22 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,15 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,82 - 3,83 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,01 (1H, d), 6,43 (1H, d), 7,62 (1H, d)	448; HPLC t _R = 3,09 min.
	2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoato de etilo	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 0,96 (3H, t), 1,12 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,17 - 1,22 (4H, m), 1,23 (1H, d), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,58 - 1,75 (9H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,59 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,74 (1H, m), 2,96 - 3,03 (1H, m), 3,12 - 3,19 (1H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,09 (2H, q), 4,33 (2H, d), 6,25 (1H, d), 6,38 (1H, d), 7,70 (1H, d)	476; HPLC t _R = 3,48 min.
	2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-pirazin-2-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, DMSO-d ₆) 1,09 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,31 (5H, m), 1,40 - 1,48 (1H, m), 1,57 - 1,65 (2H, m), 1,69 - 1,75 (4H, m), 1,81 - 1,91 (1H, m), 2,19 - 2,32 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,12 (2H, t), 3,35 (2H, t), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,58 - 3,63 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,32 (1H, d), 6,52 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,52 - 8,55 (2H, m)	498
	2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenetilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acetato de metilo	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) 1,21 - 1,33 (3H, m), 1,41 - 1,50 (3H, m), 1,53 - 1,63 (2H, m), 1,68 - 1,73 (3H, m), 1,88 - 1,92 (1H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,03 - 2,09 (1H, m), 2,22 (2H, d), 2,75 - 2,81 (1H, m), 2,98 - 3,04 (3H, m), 3,36 - 3,47 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,90 - 4,03 (1H, m), 4,23 - 4,30 (2H, m), 6,33 - 6,43 (2H, m), 7,19 - 7,32 (5H, m), 7,78 (1H, d)	496

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



en la que:

- 5 Q es un enlace sencillo, -O-, -S- o -N(R¹⁵)- donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₂₋₃, o R¹⁵ y R¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros;
- R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueno C₂₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R^{5'})NC(O)-, R⁵C(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R^{5'})NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y
- 10 R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R⁵ y R^{5'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros]] y los sustituyentes opcionales para heterociclilo y el grupo heterociclilo en heterociclil-alquilo C₁₋₃ se seleccionan adicionalmente entre R²¹, R²¹CO-R²¹S(O)_k (donde k es 0, 1 ó 2) y R²¹CH₂OC(O)- donde R²¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano y trifluorometilo; o
- 15 cuando Q es un enlace, R¹ puede también ser hidrógeno, donde heterociclilo es un anillo monocíclico, saturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 20 R² se selecciona entre cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m-, y policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m- (donde los anillos cicloalquilo y policicloalquilo contienen opcionalmente 1 ó 2 átomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁶);
- 25 R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ cicloalquilo C₃₋₅ y cicloalquilmetilo C₃₋₅;
- R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono, bicíclico o puente saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está opcionalmente condensado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁷;
- 30 R⁴ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₂, ciano, alcoxi C₁₋₂ y trifluorometilo;
- R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R⁹, R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R^{9'})NC(O)-, (R⁹)(R^{9'})N-, R⁹S(O)_a- donde a es 0 a 2, R⁹OC(O)-, (R⁹)(R^{9'})NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R^{9'})NC(O)N(R^{9''})-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente condensados a un anillo fenilo, heteroarilo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluoromoxi, halo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino, N-alquilamino C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)amino, N-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-N,N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_r-, alquil C₁₋₄-S(O)_r-alquilo C₁₋₄ (donde r es 0, 1 y 2)]; donde heteroarilo, a menos que se especifique de otro modo, es un anillo monocíclico totalmente insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales por lo menos 1, 2 ó 3 átomos
- 40

de anillo se seleccionan independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique de otro modo, estar unidos por carbonos;

R⁹ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi y ciano;

5 R⁹, R^{9'} y RR^{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, carboxi o ciano);

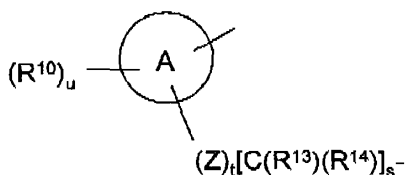
p es 0, 1 ó 2;

o bien X es -O(CH₂)_q-, -S(CH₂)_q- o -N(R¹²)(CH₂)_q- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃ y q es 0 ó 1; y

Y es:

10 1) un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇, un anillo fenileno, un grupo adamantdiilo, un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o -[C(R_x)(R_y)]_v- (donde R_x y R_y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ e hidroxilo, o R_x y R_y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ y v es 1, 2, 3, 4 ó 5) y cuando v es más que 1, el grupo -[C(R_x)(R_y)]_v- puede estar opcionalmente interrumpido por un grupo -O-, -S- o -N(R²⁰)-, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

15 2) -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y -(Z)_t[C(R¹³)(R¹⁴)]_s- está unido al grupo carboxi; y

20 A es un sistema de anillo heterocíclico mono-, bi- o espiro de 4-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno de anillo mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Z es -O-, -S- o -N(R¹⁶)- donde R¹⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃;

t es 0 ó 1 siempre que cuando s es 0, entonces t es 0;

25 R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R¹¹CON(R^{11'}), (R^{11'})(R^{11''})NC(O)-, R^{11'}OC(O)- y (R^{11'})(R^{11''})NSO₂- (donde R¹¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano; y

30 R^{11'} y R^{11''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi o ciano), o R^{11'} y R^{11''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros;

u es 0, 1 ó 2;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o R¹³ y R¹⁴ pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇; y

s es 0, 1 ó 2;

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

siempre que el compuesto no sea:

ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)piridin-2-il]piperidin-3-il} acético; o

ácido {(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]piperidin-3-il}acético;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento para el tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión.

5 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que, en el compuesto de fórmula (I):

10 Q es O, S o un enlace sencillo y R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alqueniilo C₂₋₃ o cicloalquil C₃₋₇-alquinilo C₂₋₃, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₃, hidroxil, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-S(O)_n- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), R⁵CON(R^{5'})-, (R⁵)(R^{5''})NC(O)-, R⁵OC(O)- y (R⁵)(R^{5'})NSO₂- (donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo y ciano; y R⁵ y R^{5''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃, carboxi y ciano, o R^{5'} y R^{5''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4-7 miembros)].

15 3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que, en el compuesto de fórmula (I): Q es -S- y R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃.

4. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en el compuesto de fórmula (I) p es 0.

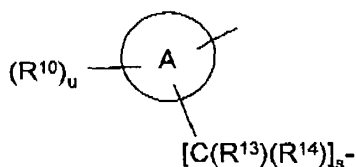
20 5. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se selecciona entre cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)_m y policicloalquil C₆₋₁₂-(CH₂)_m- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁶, y R⁶ se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo y trifluorometilo).

6. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es hidrógeno.

25 7. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillo mono saturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁷, donde R⁷ se selecciona entre hidroxil, halo y trifluorometilo.

30 8. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es -O-, -S- o -N(R¹²)- donde R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃ e Y es un anillo cicloalcdiilo C₃₋₇ o un anillo heterocíclico saturado de 5-7 miembros (unido por un átomo de carbono de anillo) que contiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -X-Y- juntos representan un grupo de la fórmula:



35 en la que:

el anillo A está unido al grupo piridina y -[C(R¹³)(R¹⁴)]_s- está unido al grupo carboxi; y

A es un sistema de anillo heterocíclico de 4-7 miembros mono-, bi- o espiro que contiene un átomo de nitrógeno mediante el cual está unido al anillo piridina y además opcionalmente a otro heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

40 R¹⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, hidroxil, halo y trifluorometilo;

u es 0, ó 1;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o R¹³ y R¹⁴ pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇; y

s es 0, 1 ó 2.

- 5 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (1) es:
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-3-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético
- 10 ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperazin-1-il]acético
- ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico
- 15 ácido (3R,5S)-4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]adamantano-1-carboxílico
- ácido 4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-metil-amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico
- ácido 3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico
- 20 ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico
- ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxibenzoico
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético
- ácido 3-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenoxi]acético
- 25 ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenoxi]acético
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]propanoico
- ácido 2-[4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilfenoxi]acético
- ácido 2-[3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxifenil]acético
- 30 ácido 2-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]sulfanilbenzoico ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]oxiciclohexano-1-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-2-carboxílico
- ácido (2S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico

- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]propanoico
- ácido 4-[[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 3-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]propanoico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azepano-4-carboxílico
- 5 ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metil-piperidina-4-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 4-[[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-propan-2-il-piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-4-carboxílico
- 10 ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 3-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]azetidín-3-il]oxiacético
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico
- 15 ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]propanoico
- ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]-2-metil-propanoico
- ácido 2-[[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]oxi]acético
- 20 ácido 1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-metil-piperidina-3-carboxílico
- ácido 2-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]-2-metil-propanoico
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclobutano-1-carboxílico
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico
- 25 ácido 4-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 30 ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]ciclopropano-1-carboxílico

- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 5 ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico ácido 2-[(3R)-1-[6-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (2S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido (3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- 10 ácido 4-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]morfolina-2-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclohexilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]oxiacético
- 15 ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-etilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- 20 ácido (3R)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 4-[[[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]metil]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 4-[[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico
- 25 ácido 4-[[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico
- ácido 2-1(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-piperidil]acético
- 30 ácido (1R,5S)-3-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-4-metil-piperidina-4-carboxílico

- ácido 1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 3-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]propanoico
- ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r5s)-5-hidroxi2--adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (2S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- 10 ácido (1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido (2S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-2-carboxílico
- 15 ácido (3R)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido (3R)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- 20 ácido (1R,5S)-3-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-(3-metilbutilsulfanil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-bencilsulfanil-5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-feniletilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[1-[5-[[[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]-2-metil-propanoico
- 25 ácido (1R,5S,6r)-3-(6-(ciclopentiltio)-5-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico
- ácido (1S,5R)-3-[6-ciclohexilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 30 ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-piridin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(piperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-(3-pirazin-2-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético

- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(4-carbamoilpiperidina-1-carbonil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-(ciclopropilmetil)carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-etil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-propan-2-il-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[(4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-propilsulfanil-5-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-1-carbonil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 10 ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-metilsulfonil-2-adamantilcarbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-(3-piridin-3-ilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenetilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-fenetilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 15 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-pirazin-2-iletilsulfanil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[2-(4-fluorofenil)etoxi]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-metilbutoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3-fenilpropoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 20 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(2-piridin-3-iletoxi)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(1-piperidil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-[2-(4-clorofenil)etilamino]-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 25 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorobenzoi)l]piperazin-1-il]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 30 ácido 2-[(3S)-1-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-etilsulfonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[6-[4-(bencenosulfonil)piperazin-1-il]-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-2-il]-3-piperidil]acético

- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(4-fenilmetoxycarbonilpiperazin-1-il)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(SS)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-propilamino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(fenetilamino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metil-fenil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 5 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-(metil-propil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-morfolin-4-il-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilamino-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-(metil-propil-amino)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 10 ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(1-adamantilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-metil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-butil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 3-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-butil-piridin-2-il]-3-ezabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico ácido 2-[(3S)-1-[6-butil-5-(ciclohexilcarbamoil)]piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexilcarbamoil)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(2-adamantilcarbamoil)-6-ciclopropil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopropil-5-[(2r,5s)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3R)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-(ciclohexil-metil-carbamoil)-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido [(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-metoxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético ácido [(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-hidroxiadamantan-2-il](metil)carbamoil]-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético ácido {(3S)-1-[5-(adamantan-1-ilcarbamoil)-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético ácido {(3S)-1-[6-(propiltio)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético ácido [(3S)-1-[5-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil]-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclohexilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético ácido 2-[(3S)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-piperidil]acético ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 2-[(3S)-1-[5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propoxi-piridin-2-il]-3-piperidil]acético
- 30 ácido (3R)-1-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- ácido (1R,5S)-3-[6-ciclopentilsulfanil-5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
- ácido 2-[(3R)-1-[5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]acético
- ácido 1-[5-[(2r,5s)-5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-6-propilsulfanil-piridin-2-il]pirrolidina-3-carboxílico
- 35 ácido (S)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético o ácido (R)-2-(1-(5-(ciclohexilcarbamoil)-3-fluoro-6-(propiltio)]piridin-2-il]piperidin-3-il]acético
- o su sal farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto para su uso en una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un medicamento para el tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión.
- 40 12. El compuesto para su uso como un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.