

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 892**

51 Int. Cl.:

C07C 235/64 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) **A61K 31/4406** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 237/22 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) **A61K 31/42** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11757574 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2611772**

54 Título: **2-(Benciloxi)benzamidas como inhibidores de LRRK2 quinasa**

30 Prioridad:

26.07.2011 WO PCT/CN2011/001227
28.03.2011 WO PCT/CN2011/000511
02.09.2010 WO PCT/CN2010/076557

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.12.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ANDREOTTI, DANIELE;
DAI, XUEDONG;
EATHERTON, ANDREW JOHN;
JANDU, KARAMJIT SINGH;
LIU, QIAN y
PHILPS, OLIVER JAMES**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 892 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

2-(Benciloxi)benzamidas como inhibidores de LRRK2 quinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad quinasa de LRRK2, a procedimientos para su preparación, a las composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la actividad quinasa de LRRK2, en particular la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la degeneración selectiva y la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas de la región de la sustancia negra del tronco encefálico. En general se considera que la enfermedad de Parkinson es esporádica y de etiología desconocida. A lo largo de los últimos cinco años, sin embargo, unas cuantas mutaciones del gen de la quinasa 2 de repeticiones ricas en leucina (LRRK2) se han asociado a la enfermedad de Parkinson (documentos WO2006068492 y WO2006045392). La mutación G2019S co-segrega con el parkinsonismo autosómico dominante y justifica alrededor de un 6% de los casos de enfermedad de Parkinson familiar y un 3% de los casos de enfermedad de Parkinson esporádica en Europa (Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415-416; Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317). LRRK2 es un miembro de la familia de proteínas ROCO, y todos los miembros de esta familia comparten cinco dominios conservados. La mutación G2019S se da en el dominio de quinasa sumamente conservado, y por lo tanto se ha postulado que la mutación G2019S puede tener efecto sobre la actividad quinasa (documento WO2006068492). Desde entonces se ha verificado que esta mutación incrementa la Vmax de LRRK2 para los sustratos no naturales *in vitro*, moesina y el péptido LRRKtido (Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317). Las sustituciones de aminoácidos en un segundo residuo R1441 también están asociadas a la enfermedad de Parkinson (revisada en Paisan-Ruiz 2009, Hum. Mutat. 30: 1153-1160), y también se ha demostrado que elevan la actividad quinasa de LRRK2 a través de la disminución de la velocidad de hidrólisis de GTP por el dominio de GTPasa de LRRK2 (Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658-3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223-232). Se ha informado que la sobreexpresión de la proteína mutante LRRK2 R1441G provoca síntomas de enfermedad de Parkinson y la hiperfosforilación de Tau en modelos de ratones transgénicos (Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826-828). Este fenotipo controlado por LRRK2 se caracteriza también por una liberación disminuida de dopamina, lo que sugiere que sería de esperar que los inhibidores de LRRK2 regulasen positivamente la liberación de dopamina. Estos datos indican que los nuevos inhibidores de LRRK2 de la actividad catalítica quinasa podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que incluye la enfermedad de Parkinson idiopática y la enfermedad de Parkinson familiar, en particular la enfermedad de Parkinson familiar en pacientes que expresan una quinasa LRRK2 que alberga la mutación G2019S o la mutación R1441G. Además, los inhibidores de LRRK2 pueden tener una utilidad potencial en el tratamiento de otras afecciones caracterizadas por niveles de dopamina disminuidos tales como los síntomas de abstinencia/recaída asociados a la drogadicción (Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385), y las Taupatías caracterizadas por la hiperfosforilación de Tau, tales como la enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17) (Goedert, M y Jakes, R (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240-250).

40 Se han identificado dos mutaciones adicionales en LRRK2 que están asociadas clínicamente a la transición del deterioro cognitivo leve (DCL) hasta la enfermedad de Alzheimer (documento WO2007149798). Estos datos indican que los inhibidores de la actividad quinasa de LRRK2 podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, otras demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados.

45 En un modelo experimental de enfermedad de Parkinson en titís, una elevación del mRNA de LRRK2 se observa de una manera que se correlaciona con el nivel de discinesia inducida por L-Dopa (Hurley, M.J et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171-177). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en la mejora de tales discinesias.

50 También están apareciendo indicios del papel de LRRK2 en la regulación de la diferenciación de progenitores neuronales *in vitro* (Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4: 25), lo que sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para la aplicación terapéutica consiguiente en el tratamiento basado en células de los trastornos del SNC.

55 Se ha informado que los pacientes de la enfermedad de Parkinson que albergan la mutación G2019S de LRRK2 exhiben una frecuencia incrementada de cánceres no cutáneos, que incluyen el cáncer renal, de mama, pulmón, próstata, así como leucemia mielógena aguda (LMA). Dado que se ha informado que la mutación G2019S en LRRK2 incrementa la actividad catalítica del dominio quinasa de LRRK2, se prevé que las moléculas pequeñas inhibitoras de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de cánceres, en especial los de riñón, mama, pulmón, próstata (p.ej. tumores sólidos) y sanguíneos (p.ej. LMA; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541). También se ha informado de la amplificación y la sobreexpresión de LRRK2 en los carcinomas

renales papilares y de tiroides, en los que la co-operatividad entre LRRK2 y el oncogén MET puede estimular el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales (Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439-1444).

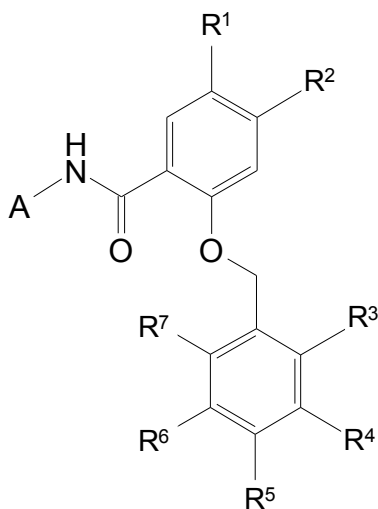
5 El meta-análisis de tres barridos asociados a todo el genoma para la enfermedad de Crohn identificó varios loci asociados a la enfermedad, que incluyen el locus que contiene el gen de LRRK2 (Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955-962). Más recientemente, están apareciendo indicios que indican que LRRK2 es un gen objetivo de IFN- γ que puede estar implicado en rutas de señalización importantes para la patogénesis de la enfermedad de Crohn (Gardet et al., 2010, The Journal of Immunology, 185: 5577-5585). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

10 Como gen objetivo de IFN- γ , LRRK2 también puede desempeñar un papel en mecanismos de las células T que subyacen en otras enfermedades del sistema inmunitario, tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. La utilidad potencial adicional de los inhibidores de LRRK2 proviene del hallazgo informado de que los linfocitos B constituyen una población importante de células que expresan LRRK2 (Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431-435). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario para las cuales la reducción de las células B es, o puede ser, eficaz - tales como los linfomas, leucemias, esclerosis múltiple (Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos cutáneos vesiculares, diabetes mellitus tipo 1, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias (Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127-156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91-102).

20 En el documento WO2009/127642, se describen inhibidores de LRRK2 quinasa.

Compendio de la invención

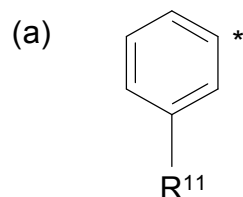
La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

25 en donde:

A representa piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1, 3-oxazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o isoxazol-4-ilo o un grupo de fórmula (a) en la que * representa el punto de unión:



30 en la que cuando A representa piridin-3-ilo, el anillo piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro, metoxi o CH₂OH, en la posición 4 con metilo o CH₂OH, o en la posición 5 con fluoro; cuando A representa 1H-pirazol-4-ilo, el anillo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, y cuando A

representa isoxazol-4-ilo, el anillo isoxazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo;

R¹ y R² representan independientemente halo, haloalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_nR⁸, -(CO)R⁸, anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo;

5 n representa 1, 2 ó 3;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, halo, CN, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;

10 R⁸ representa hidrógeno o -NR⁹R¹⁰; R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₂, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo; y

R¹¹ representa hidrógeno, halo, CN, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ o -CONHCH₃.

El término 'halo', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

15 La expresión 'alquilo C_{x-y}', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₃ incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

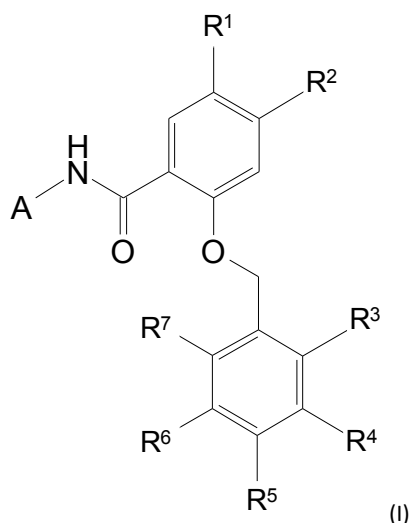
La expresión 'haloalquilo C_{x-y}', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo C_{x-y} como se definió en la presente memoria en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno. Los ejemplos de estos grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

20 La expresión 'alcoxi C_{x-y}', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo C_{x-y}, en el que alquilo C_{x-y} es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₃ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, e isopropoxi.

25 La expresión 'anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros que puede estar saturado o parcialmente insaturado, y que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Opcionalmente, el anillo puede contener 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de grupos heterocíclico que contienen nitrógeno incluyen pirrolidinilo, azetidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, imidazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidínilo, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, diazepanilo, azepanilo y similares.

30 La expresión 'anillo heteroarilo que contiene nitrógeno', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros cuyo anillo aromático monocíclico contiene al menos un átomo de nitrógeno. Opcionalmente, el anillo aromático puede contener 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en donde:

5 A representa piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o isoxazol-4-ilo, en la que cuando A representa piridin-3-ilo, el anillo piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro, metoxi o CH₂OH, en la posición 4 con metilo o CH₂OH, o en la posición 5 con fluoro; cuando A representa 1H-pirazol-4-ilo, el anillo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, y cuando A representa isoxazol-4-ilo, el anillo isoxazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo;

R¹ y R² representan independientemente halo, -(CH₂)_nR⁸, -(CO)R⁸, anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo;

n representa 1, 2 ó 3;

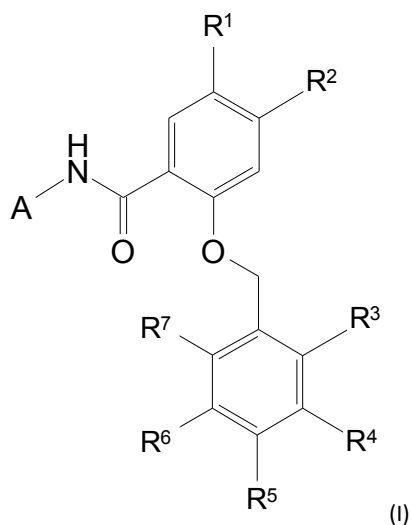
10 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, halo, CN, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; y

R⁸ representa hidrógeno o -NR⁹R¹⁰; R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₂, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo.

15 En los aspectos adicionales de la invención, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y los usos médicos del compuesto de fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

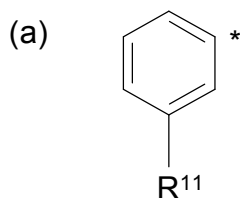
Descripción detallada de la invención

20 Como se discutió anteriormente, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en donde:

A representa piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o isoxazol-4-ilo o un grupo de fórmula (a) en la que * representa el punto de unión:



25 en la que cuando A representa piridin-3-ilo, el anillo piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro, metoxi o CH₂OH, en la posición 4 con metilo o CH₂OH, o en la posición 5 con fluoro; cuando A representa 1H-pirazol-4-ilo, el anillo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, y cuando A representa isoxazol-4-ilo, el anillo isoxazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo;

30

R^1 y R^2 representan independientemente halo, haloalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_nR^8$, $-(CO)R^8$, anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo;

n representa 1, 2 ó 3;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, halo, CN, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;

5 R^8 representa hidrógeno o $-NR^9R^{10}$; R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo; y

10 R^{11} representa hidrógeno, halo, CN, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} o $-CONHCH_3$.

En ciertas realizaciones, R^1 representa halo. En otras realizaciones, R^1 representa bromo o cloro. En una realización, R^1 representa bromo.

En ciertas realizaciones, R^1 representa haloalquilo C_{1-3} . En otras realizaciones, R^1 representa trifluorometilo.

15 En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa hidrógeno o $-NR^9R^{10}$. En otras realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa hidrógeno o $-NR^9R^{10}$.

En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa hidrógeno.

En otras realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En otras realizaciones, R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa 4-morfolinilmetilo, 1-piperidinilmetilo o 1-pirrolidinilmetilo en los que el anillo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En otras realizaciones, R^1 representa 4-morfolinilmetilo.

En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CO)R^8$ y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa $-(CO)R^8$ y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa 4-morfolinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo o 1-pirrolidinilcarbonilo en los que el anillo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En otras realizaciones, R^1 representa 4-morfolinilcarbonilo.

En ciertas realizaciones en las que R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ o $-(CO)R^8$, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} . En otras realizaciones en las que R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ o $-(CO)R^8$, R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones en las que R^1 representa $-(CH_2)_nR^8$ o $-(CO)R^8$, R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, $-NR^9R^{10}$ representa morfolinilo,

piperidinilo o pirrolidinilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En otras realizaciones, $-NR^9R^{10}$ representa morfolinilo sin sustituir.

En una realización adicional, R^1 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En otras realizaciones, R^1 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo o trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En otras realizaciones, R^1 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En ciertas realizaciones, R^1 representa pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo.

10 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa halo. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa cloro o bromo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa bromo.

15 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa haloalquilo C_{1-3} . En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa trifluorometilo.

20 En otra realización, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa hidrógeno o $-NR^9R^{10}$. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa hidrógeno o $-NR^9R^{10}$.

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa hidrógeno.

25 En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En una realización, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ en la que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa 4-morfolinilmetilo, 1-piperidinilmetilo o 1-pirrolidinilmetilo en los que el anillo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En otra realización, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa 4-morfolinilmetilo.

55 En una realización adicional, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CO)R^8$ y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CO)R^8$ y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , en el que dicho grupo alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-2} , o,

- 5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa 4-morfolinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo o 1-pirrolidinilcarbonilo, en los que el anillo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo.
- 10 En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa 4-morfolinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo o 1-pirrolidinilcarbonilo en los que el anillo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R_2 representa 1-piperidinilcarbonilo o 1-piperidinilmetilo. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R_2 representa 1-pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa 4-morfolinilcarbonilo. En otra realización, R_2 representa $-C(=O)N(CH_3)_2$.
- 15 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ o $-(CO)R^8$, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} . En otras realizaciones en las que R^2 representa $-(CH_2)_nR^8$ o $-(CO)R^8$, R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, $-NR^9R^{10}$ representa morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, $-NR^9R^{10}$ representa morfolinilo sin sustituir.
- 20 En una realización adicional, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^2 representa pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo.
- 30 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1, 2 ó 3 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo metilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, en particular pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} , o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno

5 cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno de R^1 y R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, en particular pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo. En una realización, uno de R^1 y R^2 representa pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, en particular pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, tal como 1-metil pirazol-4-ilo y el otro de R^1 y R^2 representa $-(CO)R^8$ o $-(CH_2)_nR^8$ en las que n es 1 y R^8 representa $-NR^9R^{10}$ en la que R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos metilo, tal como morfolinilo sin sustituir.

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A representa:

- 15 - piridin-3-ilo, en el que el anillo piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro;
- piridazin-4-ilo;
- 1H-pirazol-4-ilo, en el que el anillo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo; o
- 20 - isoxazol-4-ilo, en el que el anillo isoxazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo.

En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A representa piridin-3-ilo sin sustituir.

En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A representa piridazin-4-ilo sin sustituir.

- 25 En una realización alternativa, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A representa un grupo de fórmula (a).

En otra realización, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A representa fenilo.

- 30 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^{11} representa:

- hidrógeno;
- halo (p.ej. fluoro, cloro);
- CN;
- alquilo C_{1-2} (p.ej. metilo, etilo);
- 35 - alcoxi C_{1-2} (p.ej. metoxi); o
- $-CONHCH_3$.

- 40 En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^{11} representa hidrógeno, halo (p.ej. fluoro, cloro), CN, alquilo C_{1-2} (p.ej. metilo, etilo) o alcoxi C_{1-2} (p.ej. metoxi). En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^{11} representa hidrógeno, cloro, CN, metilo y metoxi. En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^{11} representa cloro.

- 45 En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno o fluoro. En otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que uno o dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan fluoro y los grupos restantes representan hidrógeno.

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno.

En una realización alternativa, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno y R^3 representa fluoro.

En otra realización, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R³, R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno hidrógeno y R⁴ representa fluoro.

Aún en otras realizaciones, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R³, R⁴, R⁶ y R⁷ representan cada uno hidrógeno y R⁵ representa fluoro.

- 5 En una realización adicional, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R⁴, R⁶ y R⁷ representan cada uno hidrógeno, y R³ y R⁵ representan cada uno fluoro.

En una realización adicional, esta invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R³, R⁶ y R⁷ representan cada uno hidrógeno, y R⁴ y R⁵ representan cada uno fluoro.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos incluyen los compuestos de los ejemplos 1-53 o las sales de los mismos. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos incluyen los compuestos de los ejemplos 1-7, 9-28 y 30-46, o las sales de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es:

2-[[4-fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-4-piridazinilbenzamida o una sal del mismo.

- 15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es:

2-[[2,4-Difluorofenil]metil]oxi]-*N*-(3-metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es:

4-Metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[[fenilmetil]oxi]-*N*-4-piridazinilbenzamida o una sal del mismo.

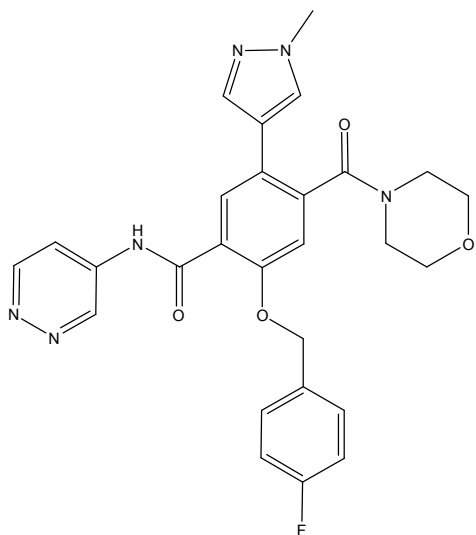
- 20 En una realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen:

2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida o las sales del mismo.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen:

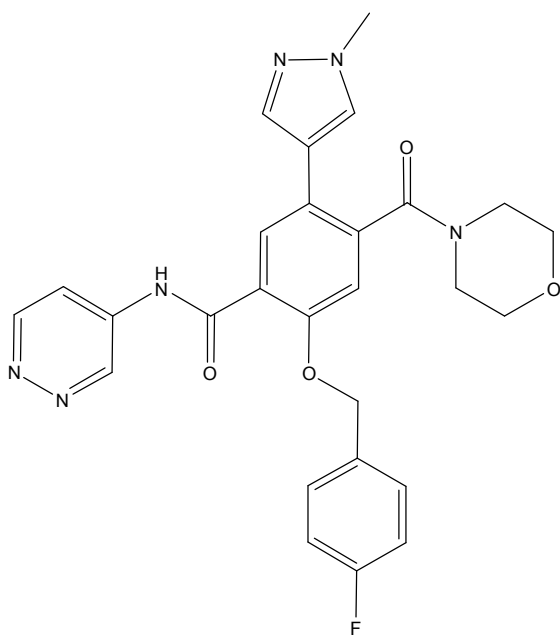
- 25 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-4-piridazinilbenzamida o las sales del mismo.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen:



o una sal del mismo.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen:



Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de formar sales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que A representa anillos piridinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos pueden formar sales de adición de ácido. Dichas sales se pueden formar mediante la reacción con el ácido adecuado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal que se puede aislar, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Cuando A representa un grupo de fórmula (a) y R¹¹ representa -CH₂CO₂H, los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales básicas. Dichas sales se pueden formar mediante la reacción con la base adecuada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal que se puede aislar, por ejemplo, mediante cristalización y filtración.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales del compuesto de Fórmula (I) son farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (p.ej. 2-naftalenosulfonato), hexanoato, adipato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, disilato, esilato, formiato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, maleato, ácido maleico, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de metales (tales como sodio, litio, potasio, aluminio, calcio, magnesio y zinc) y las sales de amonio (tales como las sales de isopropilamina, dietilamina, dietanolamina).

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Ciertos compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos pueden existir en forma de solvatos (p.ej. hidratos).

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y sus mezclas, incluidos los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar la una de la otra mediante métodos conocidos en la técnica (p.ej., separación mediante HPLC quiral), o se puede obtener cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautómera y mezclas de las mismas.

La invención también incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa hallado más habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos son los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ³H, ¹¹C, ¹⁴C y ¹⁸F. Dichos compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos marcados isotópicamente son útiles en los

ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son especialmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil en la generación de imágenes del cerebro. Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos marcados isotópicamente se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos descritos más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo que no está marcado isotópicamente. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos no están marcados isotópicamente.

Ciertos compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de fórmula (I) o las sales pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o en forma de una mezcla de las mismas. Para los compuestos de fórmula (I) o las sales que están en forma cristalina, el técnico experto apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos que existen en forma cristalina, lo que incluye los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de darse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo. La invención incluye todos estos polimorfos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de la actividad quinasa de LRRK2, y así se cree que tienen uso potencial en el tratamiento de trastornos neurológicos. Los trastornos neurológicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17), síntomas de abstinencia/recaída asociados a la drogadicción, discinesia inducida por L-Dopa, enfermedad de Crohn, cánceres de tiroides, renal (que incluye el renal papilar), de mama, pulmón y próstata, leucemias (que incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos cutáneos vesiculares, diabetes mellitus tipo 1, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de la terapia. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un hospedador que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En cierta realización, el hospedador es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática y/o la enfermedad de Parkinson familiar. En una realización, la enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan la quinasa LRRK2 que alberga la mutación G2019S o la mutación R1441G. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento sintomático.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de pacientes identificados como susceptibles hacia la progresión hasta el Parkinsonismo grave por medio de una o más características sutiles asociadas a la progresión de la enfermedad tales como el historial familiar, déficits olfativos, estreñimiento, defectos cognitivos, modo de andar, o indicadores biológicos de la progresión de la enfermedad obtenidos mediante técnicas

moleculares, bioquímicas, inmunológicas o de formación de imágenes. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificador de la enfermedad.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer idiopática y/o la enfermedad de Alzheimer familiar. El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento sintomático. De manera similar, el tratamiento de la demencia (que incluye la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Crohn, cánceres de tiroides, renal (que incluye el renal papilar), de mama, pulmón y próstata, leucemias (que incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos cutáneos vesiculares, diabetes mellitus tipo 1, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias, puede ser sintomático o modificador de la enfermedad. En ciertas realizaciones, el tratamiento de la demencia (que incluye la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Crohn, cánceres de tiroides, renal (que incluye el renal papilar), de mama, pulmón y próstata, leucemias (que incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos cutáneos vesiculares, diabetes mellitus tipo 1, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias, se refiere al tratamiento sintomático.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de los síntomas de abstinencia/recaída asociados a la drogadicción y de discinesia inducida por L-Dopa se refiere al tratamiento sintomático.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente para el uso en la profilaxis de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria o parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17), o los cánceres renal, de mama, pulmón, próstata, así como la leucemia mielógena aguda (LMA). En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente para el uso en la profilaxis de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

La invención proporciona además un método de tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, en mamíferos que incluyen seres humanos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente.

La invención también proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. La invención también proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad por gránulos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria o parkinsonismo asociados al cromosoma 17 (FTDP-17), o cáncer renal, de mama, pulmón, próstata así como la leucemia mielógena aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se definieron anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

La invención también proporciona el uso de inhibidores de LRRK2 en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para la aplicación terapéutica consiguiente en el tratamiento basado en células de los trastornos del SNC.

Quando se usa en la terapia, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula normalmente en una composición farmacéutica estándar. Estas composiciones se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales.

5 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Quando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se destina al uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se puede usar en combinación con medicamentos que se ha reivindicado que son útiles como tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos adecuados de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen L-dopa, y los agonistas de dopamina (p.ej. pramipexol, ropinirol).

10 Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se destina al uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se puede usar en combinación con medicamentos que se ha reivindicado que son útiles como tratamientos modificadores de la enfermedad o sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adecuados de tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo los que se sabe que modifican la transmisión colinérgica, tales como los agonistas o moduladores alostéricos de receptores muscarínicos M1, agonistas muscarínicos de M2, inhibidores de la acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, hidrocloreto de donepezilo y rivastigmina), agonistas o moduladores alostéricos de receptores nicotínicos (tales como agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 7$ o agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 4\beta 2$), agonistas de PPAR (tales como agonistas de PPAR γ), agonistas parciales del receptor 5-HT $_4$, antagonistas del receptor 5-HT $_6$ o antagonistas del receptor 5HT1A y antagonistas o moduladores del receptor NMDA, o agentes modificadores de la enfermedad, tales como inhibidores de la β o γ -secretasa, estabilizadores mitocondriales, estabilizadores de los microtúbulos o moduladores de la patología Tau tales como inhibidores de la agregación Tau (p.ej. azul de metileno y REMBERTM).

20 Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de manera secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente o agentes terapéuticos adicionales.

30 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

35 Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a los pacientes mediante cualquier vía conveniente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas incluyen las adaptadas a (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral tal como disoluciones estériles, suspensiones, implantes y polvos para reconstituir; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) administración por inhalación e intranasal, tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones (pulverizaciones y gotas); (5) administración bucal y sublingual tal como pastillas, parches, pulverizaciones, gotas, chicles y comprimidos. En general se prefieren las composiciones farmacéuticas administrables de manera oral.

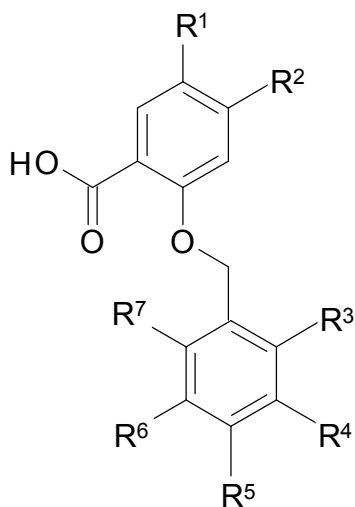
50 Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden moler mediante el uso de procedimientos de molienda conocidos, tales como la molienda húmeda, para obtener un tamaño de partículas adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo según el documento WO 02/00196.

55 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en formas farmacéuticas unitarias, y pueden contener excipientes convencionales, tales como diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento y agentes humectantes. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación. Los comprimidos se pueden recubrir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

La composición puede contener del 0,1% al 99% en peso, en ciertas realizaciones, del 10 al 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las composiciones adecuadas contendrán 0,1 a 1000 mg, en ciertas realizaciones, 0,1 a 200 mg y en ciertas realizaciones, 1,0 a 200 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,1 a 2 g de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas, meses o años.

5 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende:

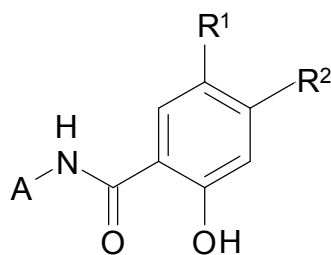
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II)

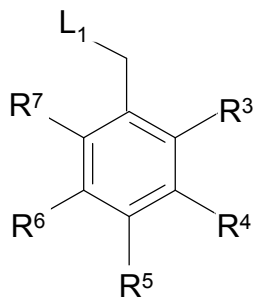
15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definieron anteriormente, con un A-NH₂ o una sal del mismo; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo:



(VI)

en la que A, R¹ y R² son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo:



(IV)

20

en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron anteriormente y en la que L_1 es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halo (p.ej. bromo) o un grupo hidroxilo; o

c) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo.

- 5 El procedimiento (a) utiliza en general agentes activadores tales como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o HATU, o CDI (*N,N'*-carbonildiimidazol) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Cuando se usa EDC/HOBT, la reacción puede tener lugar opcionalmente en presencia de una base (p.ej. trietilamina, diisopropilamina o *N*-etil morfolina). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen diclorometano (DCM) o dimetilformamida (DMF), y una temperatura adecuada sería, p.ej., entre 15°C y 40°C. Cuando se usa CDI, un disolvente adecuado sería THF (tetrahidrofurano).
10 La reacción es un procedimiento en dos etapas en el que la reacción de CDI con el ácido se lleva a cabo a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente, seguido de la adición de la amina con agitación a una temperatura adecuada, p.ej. a la temperatura de reflujo. Cuando se usa HATU, la reacción puede tener lugar opcionalmente en presencia de una base (p.ej. diisopropilamina). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen dimetilformamida (DMF), y una temperatura adecuada sería, p.ej., la temperatura ambiente.

De manera alternativa, el procedimiento (a) puede comprender una etapa de conversión del compuesto de fórmula (II) en el cloruro de acilo correspondiente, seguido de una reacción con $A-NH_2$ o una sal del mismo. La etapa de conversión del compuesto de fórmula (II) en un cloruro de acilo comprende en general el tratamiento del compuesto de fórmula (II) con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado (p.ej. DCM en presencia de una cantidad catalítica de DMF) a una temperatura adecuada (p.ej. la temperatura ambiente). La etapa de reacción del cloruro de acilo con $A-NH_2$ o una sal del mismo tiene lugar opcionalmente en presencia de una base (p.ej. diisopropilamina o trietilamina) en un disolvente adecuado tal como DCM, a una temperatura adecuada, p.ej., entre la temperatura ambiente y 40°C.

20 Cuando L_1 es un grupo hidroxilo, el procedimiento (b) es un procedimiento de dos etapas. La primera etapa es la formación de una sal básica mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con una base (p.ej., hidróxido potásico) en un disolvente adecuado (tal como metanol), a una temperatura adecuada (tal como la temperatura ambiente). La segunda etapa implica la adición del compuesto de fórmula (IV) y tiene lugar en un disolvente adecuado (tal como DMF) a una temperatura adecuada, tal como 50°C. De manera alternativa, cuando L_1 es un grupo hidroxilo, el procedimiento (b) puede tener lugar en presencia de agentes de acoplamiento tales como DEAD (diazodicarboxilato de etilo) o DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), y Ph_3P (trifenil fosfina). La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado, tal como tolueno o DCM, a una temperatura adecuada, tal como de 0°C a la temperatura ambiente.

30 Cuando L_1 es halo (p.ej. bromo), el procedimiento (b) tiene lugar en general en presencia de una base tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado (p.ej. DMF o acetona) a una temperatura adecuada (p.ej. entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo).

35 El procedimiento (c) utiliza transformaciones químicas estándar conocidas para una persona de experiencia habitual en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 representan un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno, cuyo anillo heteroarilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo o trifluorometilo y en la que R^3 a R^7 y R^{11} no son bromo o yodo, se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) correspondiente en la que R^1 o R^2 representa bromo o yodo con el ácido borónico o compuesto de dioxoborolano correspondiente.

40 Cuando se usa el ácido borónico, la reacción tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) o cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato sódico. La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado (tal como DME o 1,4-dioxano) y a una temperatura adecuada tal como 100-140°C.

45 Cuando se usa el dioxoborolano correspondiente, la reacción tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato sódico o fosfato tripotásico. La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado (tal como DME o 1,4-dioxano) a una temperatura adecuada, tal como 80-140°C.

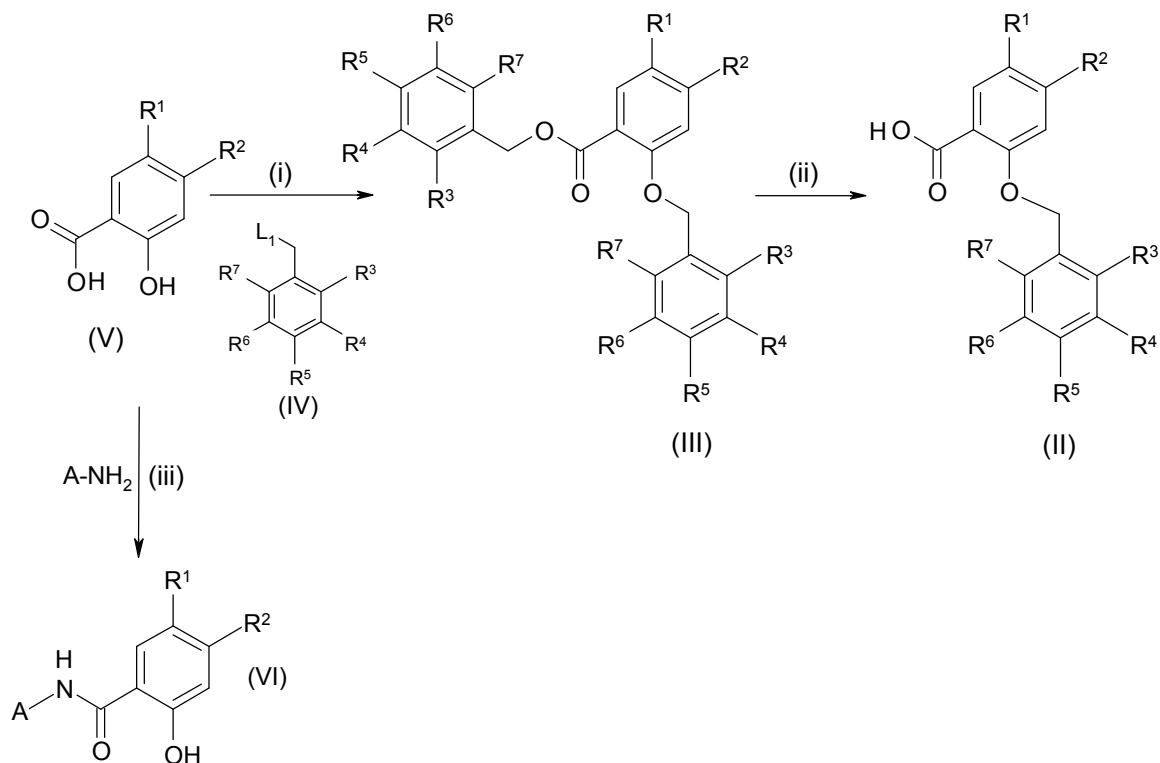
50 Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 o R^2 representa $-(CO)R^8$ en la que R^8 representa $-NR^9R^{10}$ se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R^1 o R^2 representa $-(CO)R^8$ en la que R^8 representa hidrógeno (es decir, formilo) en una reacción de dos etapas. La primera etapa comprende la oxidación del grupo formilo mediante tratamiento con clorito sódico. Esta reacción tiene lugar en general en presencia de un ácido (p.ej. ácido sulfámico) y 2-metil-1-buteno. La segunda etapa comprende la reacción con la amina correspondiente, y se puede llevar a cabo como se describió anteriormente con respecto al procedimiento (a).

55 Los compuestos de fórmula (II) o las sales de los mismos y los compuestos de fórmula (VI) o las sales de los mismos en los que R^1 y R^2 representan independientemente:

- halo; o

$-(CH_2)_nR^8$, en la que R^8 representa hidrógeno;

se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



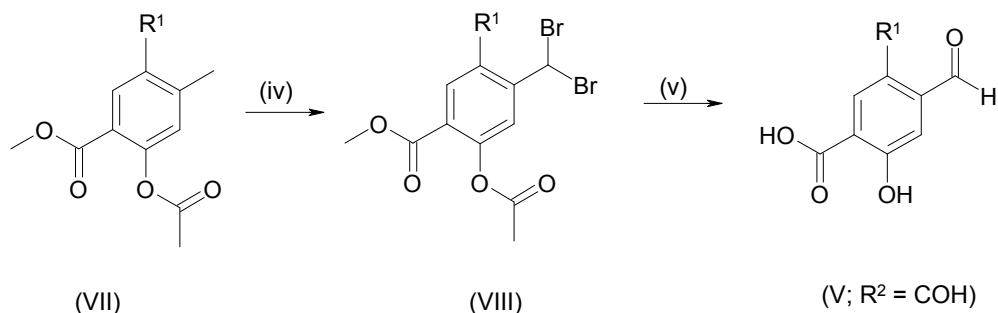
- 5 en el que L_1 , A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron anteriormente y en el que R^1 y R^2 representan halo o $-(CH_2)_nR^8$, en la que R^8 representa hidrógeno.

La etapa (i) se puede llevar a cabo como se describió anteriormente para el procedimiento (b).

- 10 La etapa (ii) comprende en general el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) con hidróxido de litio en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de THF (tetrahidrofurano) y agua o una mezcla de THF, metanol y agua, a una temperatura adecuada tal como entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. De manera alternativa, la etapa (ii) puede comprender someter a reflujo en una mezcla de etanol y NaOH 2 M.

La etapa (iii) se puede llevar a cabo como se describió anteriormente para el procedimiento (a).

Los compuestos de fórmula (V) o las sales de los mismos en los que R^2 representa $-(CO)R^8$ en la que R^8 representa hidrógeno (es decir, formilo) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



- 15 en el que R^1 es como se ha definido anteriormente.

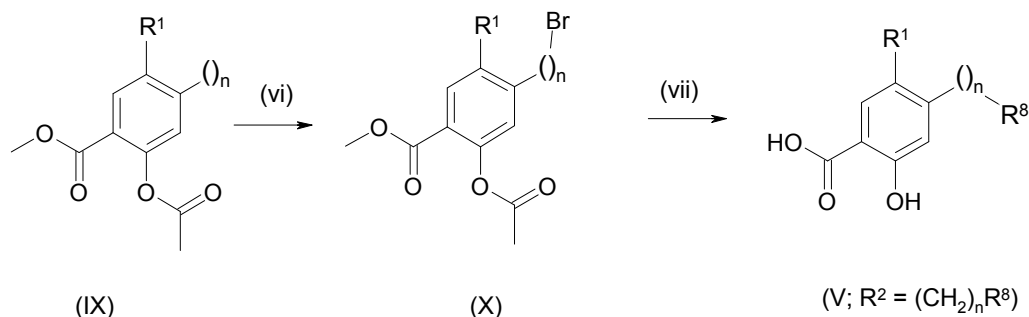
La etapa (iv) comprende la dibromación mediante el uso de NBS (N-bromosuccinimida) en tetracloruro de carbono a 85°C en presencia de un radical iniciador (peróxido de benzilo o AIBN).

La etapa (v) es una reacción de oxidación, y comprende en general el tratamiento con carbonato cálcico. Esta etapa tiene lugar en presencia de un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1, 4-dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como 150°C. Esto va seguido de hidrólisis como se describió anteriormente con respecto a la etapa (ii).

5 La persona experta apreciará que los compuestos de fórmula (V) o las sales de los mismos en los que R¹ representa -(CO)R⁸ en la que R⁸ representa hidrógeno (es decir, formilo) se pueden preparar de una manera análoga.

Los compuestos de fórmula (III) o (VI) en los que R¹ o R² representan -(CO)R⁸ en la que R⁸ representa -NR⁹R¹⁰ se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (III) o (VI) correspondiente en el que R¹ o R² representan -(CO)R⁸ en la que R⁸ representa hidrógeno (es decir, formilo) en una reacción de dos etapas. La primera etapa comprende la oxidación del grupo formilo mediante tratamiento con clorito sódico. Esta reacción tiene lugar en general en presencia de un ácido (p.ej. ácido sulfámico) y 2-metil-1-buteno. La segunda etapa comprende la reacción con la amina correspondiente, y se puede llevar a cabo como se describió anteriormente con respecto al procedimiento (a).

10 Los compuestos de fórmula (V) en los que R² representa -(CH₂)_nR⁸, en la que R⁸ representa -NR⁹R¹⁰ se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



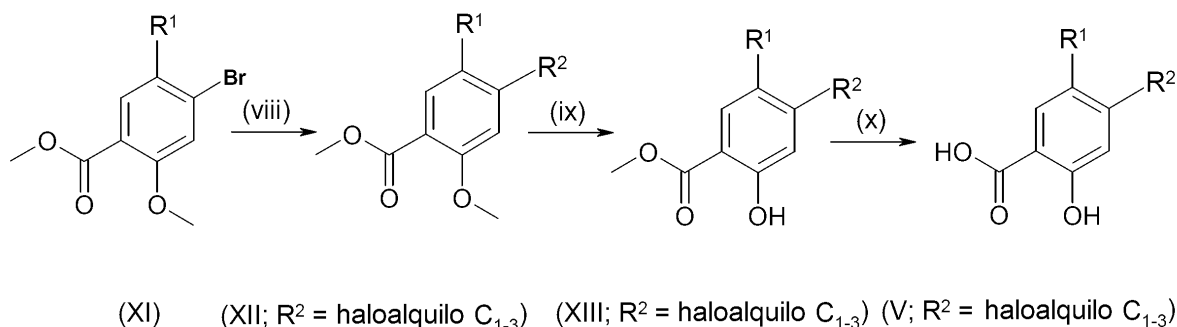
en el que R¹ es como se definió anteriormente y R⁸ representa -NR⁹R¹⁰.

La etapa (vi) se puede llevar a cabo como se describió anteriormente con respecto a la etapa (iv).

20 La etapa (vii) comprende el desplazamiento del bromuro con la amina correspondiente en presencia de una base (p.ej. trietilamina) en un disolvente adecuado tal como diclorometano seguido de hidrólisis como se describió anteriormente con respecto a la etapa (ii).

La persona experta apreciará que los compuestos de fórmula (V) o las sales de los mismos en los que R¹ representa -(CH₂)_nR⁸, en la que R⁸ representa -NR⁹R¹⁰ se pueden preparar de una manera análoga.

25 Los compuestos de fórmula (V) en los que R² representa haloalquilo C₁₋₃ se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en el que R¹ es como se definió anteriormente y R² representa haloalquilo C₁₋₃.

30 La etapa (viii) comprende la reacción con una sal de fórmula K(CO₂R²) en presencia de un catalizador de cobre (I) tal como yoduro de cobre (I). La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada tal como 170°C.

La etapa (ix) es una reacción de dos etapas. La primera etapa comprende la reacción con BBr₃ en un disolvente adecuado tal como DCM, a una temperatura adecuada tal como 0°C. La segunda etapa comprende la hidrólisis mediante tratamiento con HCl concentrado.

La etapa (x) es otra reacción de hidrólisis, y se puede llevar a cabo como se describió anteriormente para la etapa (ii).

5 El lector experto apreciará que, cuando R¹ y R² son diferentes, será necesario usar un material de partida en el que las posiciones correspondientes estén sustituidas de manera diferente para permitir reacciones diferentes en las dos posiciones. Puede ser necesario ordenar las reacciones para evitar reacciones secundarias indeseadas, y puede ser necesario proteger ciertos grupos durante otras reacciones.

10 Los compuestos de fórmula (V) en los que R¹ y R² representan independientemente halo o -(CH₂)_nR⁸ en la que R⁸ representa hidrógeno, los compuestos de fórmula (IV), (VII) (IX) y (XI) y los compuestos de fórmula A-NH₂ y K(CO₂R²) están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante el uso de procedimientos conocidos para una persona de experiencia habitual en la técnica.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, sino más bien a proporcionar una guía para el experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer algunos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención.

Abreviaturas

	DCM	Diclorometano
20	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	EDC	Hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbo-diimida
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio
25	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	MDAP	Auto-purificación dirigida a masa
	NBS	N-Bromosuccinimida
	NCS	N-Clorosuccinimida
30	Pd(Ph ₃ P) ₄ /paladio tetrakis	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	SP4	Sistema de purificación FLASH secuencial de cuatro columnas de Biotage

Descripción 1

2-Hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (D1)

35 Se añadió cloruro de tionilo (2,16 ml, 29,6 mmol) gota a gota a una disolución de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (3 g, 19,72 mmol) en metanol (20 ml). La disolución se calentó a 50°C durante 24 horas. La disolución se enfrió, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (15 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), se secó y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 3,28 g.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,30 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 6,61 - 6,88 (2 H, m), 7,68 (1 H, d, J=7,89 Hz), 10,48 (1 H, s)

Descripción 2

5-Bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (D2)

45 Se añadió bromo (0,47 ml, 9,03 mmol) gota a gota a una disolución de 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 1; 1,5 g, 9,03 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0°C. La disolución se agitó durante 1 hora a 0°C. La reacción se paró con sulfito sódico saturado (10 ml), y después se extrajo con

diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,24 g.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,33 (3 H, s), 3,95 (3 H, s), 7,03 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 10,40 (1 H, s ancho)

Descripción 3

5 2-(Acetiloxi)-5-bromo-4-metilbenzoato de metilo (D3)

Se añadió anhídrido acético (3,06 mL, 32,5 mmol) a una disolución de 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (3,98 g, 16,24 mmol), que se puede preparar según el procedimiento descrito en la Descripción 2, en Piridina (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante SP4 (10-20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite (4,54 g, 97% de rendimiento).

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287/289

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,28 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 3,82 - 3,85 (3 H, m), 7,30 (1 H, s), 8,06 (1 H, s)

Descripción 4

2-(Acetiloxi)-5-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (D4)

15 Se añadió NBS (0,71 g, 4,01 mmol) y peróxido de benzoilo (0,07 g, 0,20 mmol) a una disolución de 2-(acetiloxi)-5-bromo-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 3; 1,15 g, 4,01 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante SP4 (10-20% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. 1,38 g.

20 MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366/368

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,31 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,74 (2 H, s), 7,59 (1 H, s), 8,08 - 8,16 (1 H, m)

Descripción 5

Ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (D5)

25 Se añadió trietilamina (0,37 ml, 2,63 mmol) y morfolina (0,15 ml, 1,71 mmol) a una disolución de 2-(acetiloxi)-5-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 4; 481 mg, 1,31 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el intermedio de morfolina.

30 El intermedio se redisolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió hidróxido de litio (126 mg, 5,26 mmol) seguido de agua (1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 415 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316/318

Descripción 6

35 5-Bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D6)

40 A una disolución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 5; 415 mg, 1,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (635 mg, 4,59 mmol) y bromuro de bencilo (0,34 ml, 2,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó (MgSO_4), y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna (10% de acetato de etilo / hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 379 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496/498

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1,99 (2 H, s), 2,07 (6 H, s), 2,38 (2 H, s), 5,07 (4 H, s), 7,27 - 7,40 (11 H, m)

45

Descripción 7

Ácido 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D7)

5 A una disolución de 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 6; 379 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (110 mg, 4,58 mmol) seguido de agua (1,5 ml). La reacción se agitó durante el fin de semana, el disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 249 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 406/408

LCMS: N15123-52-A1 (LHD12187-1) m/z 406/408 M+H.

10 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 2,25 - 2,35 (4 H, m), 3,39 (2 H, s), 3,45 - 3,55 (4 H, m), 5,09 (2 H, s), 6,90 (1 H, s), 7,27 (2 H, dd, *J*=4,60, 2,19 Hz), 7,33 (2 H, t, *J*=7,34 Hz), 7,46 (2 H, d, *J*=7,23 Hz)

Descripción 8

5-Bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de metilo (D8)

15 Se añadió carbonato potásico (0,85 g, 6,12 mmol) y bromuro de bencilo (0,53 ml, 4,49 mmol) a una disolución de 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (1 g, 4,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (10% de acetato de etilo / hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 1,35 g.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 335/337

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 2,38 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 5,21 (2 H, s), 7,29 - 7,36 (2 H, m), 7,41 (2 H, t, *J*=7,56 Hz), 7,45 - 7,53 (2 H, m), 7,85 (1 H, s)

Descripción 9

Ácido 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D9)

25 Se añadió hidróxido de litio (0,29 g, 12,08 mmol) y agua (4 ml) a una disolución de 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 8; 1,35 g, 4,03 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 mediante el uso de HCl 2 N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,26 g.

30 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 321/323

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 2,37 (3 H, s), 5,20 (2 H, s), 7,24 - 7,44 (4 H, m), 7,49 (2 H, d, *J*=7,45 Hz), 7,81 (1 H, s)

Descripción 10

1-(4-Bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (D10)

35 A 3-bromo-4-metilfenol (2 g, 10,69 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (0,80 ml, 11,23 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante una hora, se enfrió y se añadió cloruro de aluminio (1,426 g, 10,69 mmol). La mezcla se calentó a 180°C durante 40 minutos, se enfrió y se paró mediante agitación con HCl 5 N (20 ml) durante 20 minutos. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. 2,45 g.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 2,31 (3 H, s), 2,61 (3 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 11,72 (1 H, s)

Descripción 11

40 1-{4-Bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}etanona (D11)

45 Se añadió carbonato potásico (1,45 g, 10,48 mmol) y bromuro de bencilo (0,65 ml, 5,50 mmol) a una disolución de 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (se puede preparar como se describió en la Descripción 10; 1,2 g, 5,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (5-10% de acetato de etilo / hexano) proporcionó el compuesto del título. 607 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 319/321

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,30 (3 H, s), 3,32 (3 H, s), 5,25 (2 H, s), 7,32 - 7,46 (3 H, m), 7,47 - 7,53 (3 H, m), 7,56 (1 H, s)

Descripción 12

Ácido 4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D12)

5 A una disolución de 1-{4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}etanona (se puede preparar como se describió en la Descripción 11; 607 mg, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió hidróxido sódico (761 mg, 19,02 mmol) en agua (10 ml). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió bromo (0,29 ml, 5,71 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante una hora. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se acidificó hasta pH=2 mediante el uso de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. 611 mg.

10 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 321/323

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,29 (3 H, s), 3,35 (1 H, s ancho), 5,20 (2 H, s), 7,28 - 7,46 (4 H, m), 7,48 (2 H, d, J=7,02 Hz), 7,64 (1 H, s)

Descripción 13

Ácido 4-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoico (D13)

15 A una disolución de ácido 4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 12; 3,61 g, 11,24 mmol) en tolueno (15 ml)/ácido trifluoroacético (15 ml) se le añadió tioanisol (1,33 ml, 11,24 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre HCl 2 N (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido marrón que contenía tioanisol. La trituration con 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,08 g.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 229/231

Descripción 14

4-Bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (D14)

25 A una disolución de ácido 4-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 13; 1,47 g, 6,36 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,93 ml, 12,72 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 72 horas, y después se añadió DCM (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,2 g.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,28 (3 H, s), 2,67 (0 H, s ancho), 3,87 (3 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,71 (1 H, s).

Descripción 15

2-(Acetiloxi)-4-bromo-5-metilbenzoato de metilo (D15)

35 A una disolución de 4-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 14; 1,2 g, 4,90 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió anhídrido acético (2,08 ml, 22,03 mmol). La disolución se agitó durante una hora, después el disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,28 g.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 288/290

Descripción 16

40 2-(Acetiloxi)-4-bromo-5-(bromometil)benzoato de metilo (D16)

45 A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-bromo-5-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 15; 705 mg, 2,46 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió NBS (437 mg, 2,46 mmol) y peróxido de benzoilo (47,6 mg, 0,15 mmol). La disolución se calentó a 85°C durante la noche, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 741 mg.

LCMS no ionizó

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,40 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,81 (2 H, s), 7,69 (1 H, s), 8,20 (1 H, s).

Descripción 17

4-Bromo-2-hidroxi-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (D17)

5 A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-bromo-5-(bromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 16; 741 mg, 2,03 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió trietilamina (0,56 ml, 4,05 mmol) y morfolina (0,23 ml, 2,63 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 3:1-1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite. 580 mg.

10 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 330/332

Descripción 18

2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (D18)

15 A una disolución de 4-bromo-2-hidroxi-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 17; 250 mg, 0,76 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (189 mg, 0,91 mmol), fosfato tripotásico (321 mg, 1,51 mmol), y Pd(Ph₃P)₄ (52,5 mg, 0,05 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante una hora, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en N, N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (493 mg, 1,15 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,11 ml, 0,91 mmol), y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; Isolute, 10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma. 333 mg.

20 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 440

Descripción 19

5-Bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoato de (4-fluorofenil) metilo (D19)

25 A una disolución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 5; 720 mg, 2,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1102 mg, 7,97 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,62 ml, 5,01 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1-1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo pálido. 544 mg.

30 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 532/534

Descripción 20

Ácido 5-bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (D20)

35 A una disolución de 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[[fenilmetil]oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 6; 544 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (147 mg, 6,13 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (3,07 ml, 6,13 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 424 mg. MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 422/424

40 Descripción 21

(5-Bromo-2-[[2,4-difluorofenil]metil]oxi)-4-(4-morfolinilmetil)benzoato de 2,4-difluorofenil)metilo (D21)

45 A una disolución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 5; 720 mg, 2,277 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1102 mg, 7,97 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (619 µl, 5,01 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2 x 5 ml) y después se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1-1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. 833 mg. MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 568/570

50

Descripción 22

Ácido 5-bromo-2-[[[(2,4-difluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (D22)

5 A una disolución de 5-bromo-2-[[[(2,4-difluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)benzoato de (2,4-difluorofenil)metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 21; 833 mg, 1,466 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (211 mg, 8,79 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (3,66 ml, 7,33 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 648 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 442/444

Descripción 23

10 2-(Acetiloxi)-5-bromo-4-(dibromometil)benzoato de metilo (D23)

15 A una disolución de 2-(acetiloxi)-5-bromo-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 3; 2,13 g, 7,42 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió NBS (2,64 g, 14,84 mmol) y peróxido de benzoilo (0,18 g, 0,74 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante la noche, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 3,05 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,31 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 8,12 (1 H, s)

Descripción 24

5-Bromo-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D20)

20 A una disolución de 2-(acetiloxi)-5-bromo-4-(dibromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 23; 1 g, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió carbonato cálcico (0,68 g, 6,74 mmol) y agua (5 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 3 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato potásico (0,78 g, 5,62 mmol) y bromuro de bencilo (0,59 ml, 4,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío.

25 Todavía había presente cierta cantidad de material de partida. El residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato potásico (0,78 g, 5,62 mmol) y bromuro de bencilo (0,59 ml, 4,94 mmol) y se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 956 mg.

30 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 426

Descripción 25

5-Bromo-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D25)

35 A una disolución de 5-bromo-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 24; 920 mg, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), agua (5 ml) y sulfóxido de dimetilo (0,8 ml) se le añadió ácido sulfámico (742 mg, 7,64 mmol) y 2-metil-1-buteno (0,48 ml, 4,50 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se le añadió clorito sódico (610 mg, 6,74 mmol) en agua (3 ml) gota a gota. Después de 45 minutos a 0°C, la mezcla se paró con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el intermedio en forma de un aceite. El aceite se redisolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,50 mmol), morfolina (0,29 ml, 3,37 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (367 mg, 2,70 mmol) y EDC (733 mg, 3,82 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas y después se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una goma. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma amarilla. 730 mg.

45 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 510/512

Descripción 26

Ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D26)

50 A una disolución de 5-bromo-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 25; 730 mg, 1,430 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (357 mg, 1,72 mmol), fosfato tripotásico (607 mg, 2,86 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (99 mg, 0,09 mmol), seguido de agua (0,5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante

90 minutos, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de acetato de etilo / ciclohexano al 10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó el intermedio. A una disolución de este intermedio en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (103 mg, 4,29 mmol) y agua (0,5 ml). La disolución se agitó durante 18 horas antes de neutralizarla con ácido clorhídrico 2 M (2,15 ml, 4,29 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido. 603 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 422

Descripción 27

5-Bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-formilbenzoato de (4-fluorofenil)metilo (D27)

A una suspensión de 2-(acetiloxi)-5-bromo-4-(dibromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 23; 1 g, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml)/agua (5 ml) se le añadió carbonato cálcico (0,68 g, 6,74 mmol). La mezcla se calentó en un microondas durante 3,5 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El intermedio se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió carbonato potásico (0,78 g, 5,62 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,61 ml, 4,94 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se resuspendió en acetato de etilo/H₂O (10 ml/10 ml). La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en N, N-dimetilformamida (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,78 g, 5,62 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,61 ml, 4,94 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml), la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 920 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 462

Descripción 28

5-Bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilcarbonil)benzoato de (4-fluorofenil)metilo (D28)

(D28)

A una disolución de 5-bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-formilbenzoato de (4-fluorofenil)metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 27; 920 mg, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), agua (5 ml) y sulfóxido de dimetilo (0,8 ml) se le añadió ácido sulfámico (658 mg, 6,78 mmol) y 2-metil-1-buteno (0,430 ml, 3,99 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió clorito sódico (541 mg, 5,98 mmol) en agua (3 ml). Después de 60 minutos a 0 °C, la reacción se paró con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el intermedio en forma de un aceite. El aceite se redisolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió diisopropiletilamida (0,70 ml, 3,99 mmol), morfolina (0,226 ml, 2,59 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (326 mg, 2,39 mmol) y EDC (650 mg, 3,39 mmol), y la reacción se agitó durante 72 horas. Se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una goma. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma amarilla. 642 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 547

Descripción 29

Ácido 2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)ben-zoico (D29)

A una disolución de 5-bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilcarbonil)benzoato de (4-fluorofenil)metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 28; 350 mg, 0,64 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (160 mg, 0,77 mmol), fosfato tripotásico (272 mg, 1,28 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (44,4 mg, 0,04 mmol) seguido de agua (0,5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano al 10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó una goma amarilla. La goma se redisolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió hidróxido de litio (49 mg, 2,05 mmol) seguido de agua (0,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (1,02 ml, 2,04 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 282 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 440

Descripción 30

Ácido 4-bromo-5-formil-2-hidroxibenzoico (D30)

5 A una disolución de 4-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 14; 560 mg, 2,29 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió NBS (813 mg, 4,57 mmol) y peróxido de benzoilo (44,3 mg, 0,14 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el intermedio de tribromuro. El intermedio se redisolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió carbonato cálcico (686 mg, 6,86 mmol) y agua (6 ml). La mezcla se calentó a 150°C en el microondas durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se resuspendió en tetrahidrofurano/agua (4:1, 20 ml). Se añadió hidróxido de litio (210 mg, 8,77 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 45 minutos. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. 560 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 243/245

Descripción 31

15 Ácido 2-bromo-4-(((4-fluorofenil)metil)oxi)-5-(((4-fluorofenil)metil)oxi)carbonil)benzoico (D31)

20 A una disolución de ácido 4-bromo-5-formil-2-hidroxibenzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 30; 560 mg, 2,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (2234 mg, 6,86 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,71 ml, 5,71 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se añadieron otros 2,5 equivalentes de bromuro de 4-fluorobencilo y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 5%-15% de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el intermedio. El intermedio se redisolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y sulfóxido de dimetilo (0,8 ml) y se añadió 2-metil-1-buteno (0,49 ml, 4,57 mmol) y ácido sulfámico (754 mg, 7,77 mmol) seguido de clorito sódico (620 mg, 6,86 mmol) en agua (8 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, después se paró con una disolución saturada de tiosulfato sódico (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), la capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 520 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 475/477

Descripción 32

30 2-(((4-Fluorofenil)metil)oxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)benzoato de (4-fluorofenil)metilo (D32)

35 A una disolución de ácido 2-bromo-4-(((4-fluorofenil)metil)oxi)-5-(((4-fluorofenil)metil)oxi)carbonil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 31, 520 mg, 1,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,18 mmol), morfolina (0,14 ml, 1,63 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (178 mg, 1,31 mmol) y EDC (355 mg, 1,85 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el intermedio en forma de una goma. La goma se redisolvió en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (227 mg, 1,09 mmol), fosfato tripotásico (463 mg, 2,18 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (76 mg, 0,07 mmol). La mezcla se calentó a 130°C en un microondas durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 3% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 384 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 547

Descripción 33

Ácido 4-bromo-2-hidroxi-5-(4-morfolinilmetil)benzoico (D33)

45 4-Bromo-2-hidroxi-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 17; 350 mg, 0,96 mmol) se redisolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió hidróxido de litio (69 mg, 2,87 mmol) seguido de agua (1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón. 302 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 316/318 M+H

Descripción 34

4-Bromo-5-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D34)

5 A una disolución de ácido 4-bromo-2-hidroxi-5-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 33; 302 mg, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato potásico (396 mg, 2,87 mmol) y bromuro de bencilo (0,25 ml, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se le añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. Se purificó mediante SP4 (20-50% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 305 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 496/498

10 Descripción 35

Ácido 4-bromo-5-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D35)

15 A una disolución de 4-bromo-5-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 34; 305 mg, 0,61 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (44,1 mg, 1,84 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, se enfrió y se añadió HCl 2 N. El disolvente se eliminó, se añadió agua (3 ml) y el producto se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. 170 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 406/408.

Descripción 36

5-Bromo-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonyl)benzoato de fenilmetilo (D36)

20 A una disolución de ácido 2-bromo-5-[(fenilmetil)oxi]-4-[(fenilmetil)oxi]carbonylbenzoico (se puede preparar mediante la oxidación de 5-bromo-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo - se puede preparar como se describió en la Descripción 24 - con ácido sulfámico en presencia de 2-metil-1-buteno; 436 mg, 0,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,35 ml, 1,98 mmol), piperidina (0,15 ml, 1,48 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (188 mg, 1,38 mmol) y EDC (379 mg, 1,98 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas.
25 Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 225 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 509

Descripción 37

30 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonyl)benzoato de fenilmetilo (D37)

35 5-Bromo-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonyl)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 36; 225 mg, 0,40 mmol). se disolvió en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (103 mg, 0,49 mmol), fosfato tripotásico (189 mg, 0,89 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (27,4 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 125°C durante 50 minutos. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo/ciclohexano-10% de NH₃ 2 M en CH₃OH/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma marrón. 160 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 510

Descripción 38

40 Ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonyl)benzoico (D38)

45 A una disolución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonyl)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 37; 194 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (33 mg, 1,38 mmol) y agua (1 ml). La disolución se agitó durante 18 horas, después se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,69 ml, 1,38 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 170 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 420

Descripción 39

5-Bromo-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D39)

5 A una disolución de ácido 2-bromo-5-[(fenilmetil)oxi]-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil}benzoico (se puede preparar mediante la oxidación de 5-bromo-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo - se puede preparar como se describió en la Descripción 24 - con ácido sulfámico en presencia de 2-metil-1-buteno; 436 mg, 0,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,35 ml, 1,98 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (121 mg, 1,48 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (188 mg, 1,38 mmol) y EDC (379 mg, 1,98 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de acetato de etilo / ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma naranja. 195 mg.

10 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 468

Descripción 40

4-[(Dimetilamino)carbonil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D40)

15 5-Bromo-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 39; 195 mg) se redisolvió en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (103 mg, 0,49 mmol), fosfato tripotásico (168 mg, 0,79 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (34,3 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 125°C durante 50 minutos. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano-10% de NH₃ 2 M en CH₃OH/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma marrón. 195 mg.

20 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 469

Descripción 41

Ácido 4-[(dimetilamino)carbonil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D41)

25 A una disolución de 4-[(dimetilamino)carbonil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 40; 195 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (34 mg, 1,42 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se dejó durante 18 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,73 ml, 1,45 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 154 mg.

30 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 379

Descripción 42

4-Metil-2-(metiloxi)benzoato de metilo (D42)

35 A una suspensión de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (2,5 g, 16,43 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió carbonato potásico (7,49 g, 54,2 mmol) y yodometano (4,32 ml, 69,0 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas, se enfrió y la acetona se eliminó a vacío. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 2,51 g.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 181

40 Descripción 43

5-Bromo-4-metil-2-(metiloxi)benzoato de metilo (D43)

45 4-Metil-2-(metiloxi)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 42; 2,51 g, 0,01 mmol) se disolvió en cloroformo (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió bromo (0,72 ml, 13,97 mmol) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La disolución se agitó durante una hora, después se le añadió una disolución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,96 g.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 259 /261

Descripción 44

4-Metil-2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D44)

5 A una mezcla de 5-bromo-4-metil-2-(metiloxi)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 43; 2,5 g, 9,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (4,04 g, 21,23 mmol) y trifluoroacetato potásico (2,94 g, 19,30 mmol). Se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se calentó en un aparato Dean-Stark a 170°C durante 45 minutos. El tolueno se eliminó a través del aparato Dean-Stark, y la mezcla resultante se calentó durante 18 horas a 170°C. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), y el sólido se eliminó mediante el uso de Celite. El filtrado se recogió y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 50% de Ciclohexano/éter dietílico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,76 g.

10 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 249

Descripción 45

2-Hidroxi-4-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D45)

15 A una disolución de 4-metil-2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 44; 1,76 g, 7,09 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0°C se le añadió BBr₃ (14,89 ml, 14,89 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas, se añadió HCl 2 M (30 ml) y la capa orgánica se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 1,37 g.

20 MS (electronebulización): No ionizable

Descripción 46

2-(Acetiloxi)-4-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D46)

25 2-Hidroxi-4-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 45; 1,37 g, 5,85 mmol) se disolvió en piridina (70 ml) y se añadió anhídrido acético (1,34 ml, 14,18 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 1,53 g.

MS (electronebulización): No ionizable

Descripción 47

30 2-(Acetiloxi)-4-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo y 2-(acetiloxi)-4-(dibromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D47)

35 A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 46; 1,53 g, 5,54 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añadió NBS (1,99 g, 11,19 mmol) y peróxido de benzoilo (0,18 g, 0,55 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5% de acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar 2-(acetiloxi)-4-(dibromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo puro (853 mg) y 2-(acetiloxi)-4-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo puro (530 mg).

Descripción 48

2-Hidroxi-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D48)

40 A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 47; 309 mg, 0,87 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió trietilamina (0,24 ml, 1,74 mmol) y morfina (0,10 ml, 1,13 mmol), y la disolución se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. 300 mg.

45 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 320

Descripción 49

4-(4-Morfolinilmetil)-2-[[fenilmetil]oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D49)

2-Hidroxi-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 48; 300 mg, 0,94 mmol) se resuspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato de cesio

- 5 (340 mg, 1,04 mmol) y bromuro de bencilo (0,16 ml, 1,31 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (1:1 de ciclohexano/acetato de etilo-10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 248 mg.
- MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 410
- Descripción 50
- Ácido 4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoico (D50)
- 10 4-(4-Morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 49; 248 mg, 0,61 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió LiOH (43,8 mg, 1,83 mmol) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,96 ml, 1,91 mmol), y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. 240 mg.
- MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 396
- Descripción 51
- 15 2-Hidroxi-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D51)
- A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 47; 240 mg, 0,68 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,35 mmol) y piperidina (0,09 ml, 0,88 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. 228 mg.
- 20 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 318
- Descripción 52
- 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (D52)
- 25 2-Hidroxi-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 51; 230 mg, 0,72 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se añadió carbonato de cesio (264 mg, 0,81 mmol) y bromuro de bencilo (0,12 ml, 1,01 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (1:1 de ciclohexano/acetato de etilo-10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 232 mg.
- 30 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 408
- Descripción 53
- Ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoico (D53)
- 35 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 52; 232 mg, 0,57 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió LiOH (38,8 mg, 1,62 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,84 ml, 1,69 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 223 mg.
- MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 394
- 40 Descripción 54
- 4-Formil-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (D54)
- 45 A una disolución de 2-(acetiloxi)-4-(dibromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 47; 300 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió carbonato cálcico (208 mg, 2,07 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se calentó a 150°C en un microondas durante 4 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió carbonato de cesio (563 mg, 1,73 mmol) y bromuro de bencilo (0,18 ml, 1,52 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante una hora, se enfrió, y se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato de cesio (563 mg, 1,73 mmol) y bromuro de bencilo (0,18 ml, 1,52 mmol). La mezcla se calentó a 60°C
- 50 durante 18 horas. La mezcla se enfrió, y se añadió acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se

separó, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (5% de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. 80 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415

5 Descripción 55

Ácido 5-[(fenilmetil)oxi]-4-[[fenilmetil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)benzoico (D55)

A una disolución de 4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 54; 80 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), agua (2 ml) y sulfóxido de dimetilo (0,4 ml), se le añadió ácido sulfámico (63,7 mg, 0,66 mmol) y 2-metil-1-buteno (0,04 ml, 0,39 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se le añadió clorito sódico (52,4 mg, 0,58 mmol) en agua (2 ml) gota a gota. Después de 60 minutos la mezcla se paró con una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 71 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431

15 Descripción 56

4-(4-Morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (D56)

A una disolución de ácido 5-[(fenilmetil)oxi]-4-[[fenilmetil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 55; 71 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,39 mmol), morfolina (0,03 ml, 0,29 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (34,2 mg, 0,25 mmol) y EDC (66,6 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 66 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500

25 Descripción 57

2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (D57)

A una disolución de ácido 5-[(fenilmetil)oxi]-4-[[fenilmetil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 55; 142 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (120 μl), piperidina (0,05 ml, 0,52 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (60 mg), y EDC (120 mg). La disolución se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 170 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498

35 Descripción 58

Ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico (D58)

A una disolución de 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 57; 170 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió LiOH (24,55 mg, 1,03 mmol) y agua (1 ml). La disolución se calentó a 45°C durante una hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,51 ml, 1,03 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl 2 M (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. 139 mg.

MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408

Descripción 59

45 5-Cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (D59)

A una disolución de 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (2 g, 12,04 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió NCS (1,69 g, 12,64 mmol). La disolución se calentó a 100°C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y una disolución de NaHCO_3 (15 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 5% de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 2,42 g.

50

Descripción 60

2-(Acetiloxi)-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (D60)

- 5 5-Cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 59; 2,42 g, 12,04 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y se añadió anhídrido acético (2,39 ml, 25,3 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas, después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 2,64 g.

Descripción 61

2-(Acetiloxi)-5-cloro-4-(dibromometil)benzoato de metilo (D61)

- 10 A una disolución de 5-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 59; 2,63 g, 13,11 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió NBS (4,78 g, 26,9 mmol) y peróxido de benzoilo (0,25 g, 0,79 mmol). Se calentó la mezcla a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5% de acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. 4,2 g.

- 15 Descripción 62

5-Cloro-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D62)

- 20 Una mezcla de 2-(acetiloxi)-5-cloro-4-(dibromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 61; 2,1 g, 5,24 mmol) y carbonato cálcico (1,05 g, 10,49 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml)/agua (5 ml) se calentó a 150°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (3,76 g, 11,54 mmol) y bromuro de bencilo (0,94 ml, 7,87 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. La N,N-dimetilformamida se eliminó y el residuo se repartió entre HCl 2 M (20 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato de cesio (3,76 g, 11,54 mmol) y bromuro de bencilo (0,94 ml, 7,87 mmol). La mezcla se calentó durante 2 horas a 50°C y se enfrió, y después se añadió acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (6:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. 1,4 g.

Descripción 63

Ácido 2-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]benzoico (D63)

- 30 A una disolución de 5-cloro-4-formil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 62; 1,4 g, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió sulfóxido de dimetilo (0,8 ml) y 2-metil-1-buteno (0,79 ml, 7,35 mmol), y ácido sulfámico (1,21 g, 12,50 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió clorito sódico (1,00 g, 11,03 mmol) en agua (8 ml). La mezcla se agitó durante una hora, después se añadió una disolución saturada de tiosulfato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y HCl 2 M (10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. 1,46 g.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 395

Descripción 64

- 40 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D64)

- 45 A una disolución de ácido 2-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 63; 480 mg, 1,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,63 mmol), 3,3-difluoropirrolidina (208 mg, 1,45 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (198 mg, 1,45 mmol) y EDC (417 mg, 2,18 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas, después se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (2:1-1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido naranja. 444 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 486.

Descripción 65

Ácido 5-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D65)

5 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 64; 444 mg, 0,92 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió LiOH (66,6 mg, 2,78 mmol) y agua (1 ml). La disolución se calentó a 45°C durante 90 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (1,39 ml, 2,78 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido se repartió entre HCl 2 M (5 ml) y acetato de etilo (40 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. 374 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 396

10 Descripción 66

5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (D66)

15 A una disolución de ácido 2-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 63; 480 mg, 1,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,63 mmol), morfolina (0,13 ml, 1,45 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (198 mg, 1,45 mmol) y EDC (417 mg, 2,18 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido naranja. 381 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 466.

20 Descripción 67

Ácido 5-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (D67)

25 5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 66; 381 mg, 0,82 mmol) se redisolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió LiOH (64 mg, 2,67 mmol) y agua (1 ml). La disolución se calentó a 45°C durante 90 minutos, se añadió ácido clorhídrico 2 M (1,33 ml, 2,66 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido se repartió entre HCl 2 M (5 ml) y acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido marrón. 381 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 376.

Descripción 68

Ácido 2-((4-fluorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzoico. (D68)

30 A una disolución de 5-bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)-4-(morfolin-4-carbonil)benzoato de 4-fluorobencilo (380 mg, 0,696 mmol) (se puede preparar como se describió en la descripción D19) en 1,2-Dimetoxietano (DME) (10 mL)/ Agua (1,00 mL) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (217 mg, 1,043 mmol), Tetrakis (48,2 mg, 0,042 mmol), fosfato tripotásico (295 mg, 1,391 mmol). El vial se selló y se calentó a 130°C durante 25 min. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron en un aparato Buchi a presión reducida. No se intentó purificar este intermedio, y se resuspendió en una mezcla de Tetrahidrofurano (THF) (10,00 mL) / Agua (1,00 mL), y se añadió hidróxido de litio (33,3 mg, 1,391 mmol). La mezcla se calentó después a 80°C durante 3 hrs. La mezcla, después de enfriarla, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó hasta pH 2 mediante el uso de HCl acuoso 2 M. El sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua (2x20 ml) y se secó en aire a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Rendimiento: 300 mg

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 440.

Descripción 69

2-(Benciloxi)-5-bromo-N-(3-clorofenil)-4-(morfolinometil)benzamida (D69)

45 A una disolución de ácido 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en D7) (1 g, 2,461 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (20 mL) se le añadió EDC (0,849 g, 4,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,503 g, 3,69 mmol), 3-cloroanilina (0,504 mL, 4,92 mmol), DIPEA (0,860 mL, 4,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se eliminó en un aparato Buchi a presión reducida, el residuo se resuspendió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). El DCM se evaporó en un aparato Buchi a presión reducida y el residuo se purificó con el uso de un aparato Companion mediante elución con

50

un 0-50% de acetato de etilo/ ciclohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido que se solidificó en reposo. Rendimiento: 400 mg

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 517.

Descripción 70

5 5-Cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (D70)

A una disolución de 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (2 g, 12,04 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió NCS (1,688 g, 12,64 mmol). La disolución se agitó a 100 °C durante 2 horas y después se enfrió. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se redisolvió en DCM (20 mL), se lavó con agua (10 mL) y una disolución de NaHCO₃ (15 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (Si, Isolute, 5% de EtOAc/Ciclohexano) proporcionó el producto del título en forma de un sólido (2,42 g, 100% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,38 (3 H, s), 3,95 (3 H, s), 6,88 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 10,58 (1 H, s).

Descripción 71

2-Acetoxi-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (D71)

A una disolución de 2-acetoxi-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en D70) (2,42 g, 12,04 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió anhídrido acético (2,385 mL, 25,3 mmol). La disolución se agitó durante 4 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Si, Isolute, 3:1 de Ciclohexano/EtOAc) para proporcionar el producto del título en forma de un aceite (2,64 g, 90% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,35 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 7,00 (1 H, s), 8,01 (1 H, s).

20 Descripción 72

2-Acetoxi-5-cloro-4-(dibromometil)benzoato de metilo (D72)

A una disolución de 5-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (se puede preparar como se describió en D71) (2,63 g, 13,11 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL) se le añadió NBS (4,78 g, 26,9 mmol) y peróxido de benzoilo (0,254 g, 0,787 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante la noche y después se enfrió. Se separó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (Si, Isolute, 5% de EtOAc/Ciclohexano) proporcionó el producto del título en forma de un aceite (4,2 g, 80% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,38 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 8,00 (1 H, s).

LCMS: MH⁺ = 401

Descripción 73

30 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-formilbenzoato de bencilo (D73)

Una mezcla de 2-(acetiloxi)-5-cloro-4-(dibromometil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en D72) (2,1 g, 5,24 mmol) y carbonato cálcico (1,050 g, 10,49 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL)/agua (5,00 mL) se agitó a 150 °C durante 6 horas 20 minutos. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se suspendió en N,N-Dimetilformamida (DMF) (5,00 mL) y se añadió carbonato de cesio (3,76 g, 11,54 mmol) y bromuro de bencilo (0,936 mL, 7,87 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió. Se añadió EtOAc (15 mL) y agua (10 mL) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2x15 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (6:1 de Ciclohexano/EtOAc) proporcionó el producto del título en forma de un sólido blanquecino (1,4 g, 70% de rendimiento).

LCMS: MH⁺ = 381

40 Descripción 74

Ácido 5-(benciloxi)-4-((benciloxi)carbonil)-2-clorobenzoico (D74)

A una disolución de 2-(benciloxi)-5-cloro-4-formilbenzoato de bencilo (se puede preparar como se describió en D73) (1,4 g, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (8 mL) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (0,8 mL) se le añadió 2-metil-1-buteno (0,792 mL, 7,35 mmol) y ácido sulfámico (1,214 g, 12,50 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de clorito sódico (0,997 g, 11,03 mmol) en agua (8 mL). La mezcla se agitó durante una hora, después se añadió una disolución saturada de tiosulfato sódico (15 mL) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL) y HCl 2 M (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanquecino (1,46 g, 100% de rendimiento).

LCMS: $[M-H]^- = 395$

Descripción 75

2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoato de bencilo (D75)

5 A una disolución de ácido 5-(benciloxi)-4-((benciloxi)carbonil)-2-clorobenzoico (se puede preparar como se describió en D74) (500 mg, 1,260 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (5 mL) se le añadió DIPEA (0,660 mL, 3,78 mmol), 1-metilpiperazina (0,182 mL, 1,638 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (206 mg, 1,512 mmol) y EDC (435 mg, 2,268 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 hrs. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 mL) y se lavó con agua (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (Si, Isolute, 10% de NH_3 2 M en MeOH/DCM) proporcionó el producto del título en forma de un sólido amarillo (400 mg, 66% de rendimiento).

LCMS: $MH^+ = 479$

Descripción 76

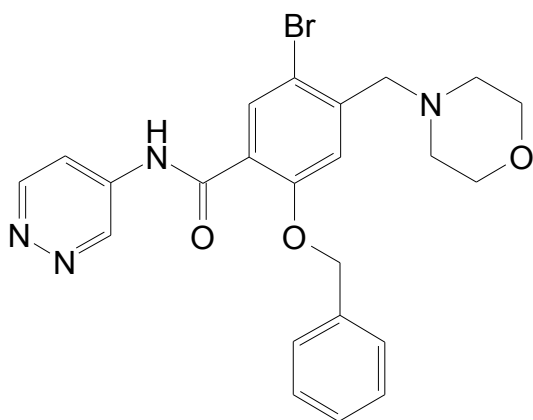
Ácido 2-(benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoico (D76)

15 A una disolución de 2-(benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoato de bencilo (se puede preparar como se describió en D75) (400 mg, 0,837 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5,00 mL) se le añadió hidróxido de litio (63,4 mg, 2,65 mmol) y agua (1,5 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió ácido clorhídrico 2 M (1,386 mL, 2,77 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido bruto (324 mg, suponiendo un 100% de rendimiento).

LCMS: $MH^+ = 389$

20 Ejemplo 1

5-Bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E1)



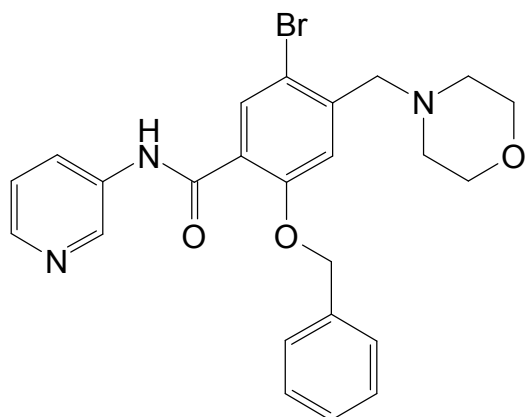
25 Se añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,47 mmol), HOBT (43,0 mg, 0,28 mmol), 4-piridazinamina (33,4 mg, 0,35 mmol) y EDC (90 mg, 0,47 mmol) a una disolución de ácido 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 7; 95 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche, el disolvente se eliminó a vacío y el sólido se recrystalizó con 1:1 de metanol/DMSO para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 56.1 mg.

MS (electronebulización): $m/z [M+H]^+ 483/485$

30 1H RMN ($DMSO-d_6$): 2,29 - 2,43 (4 H, m), 3,50 - 3,63 (6 H, m), 5,30 (2 H, s), 7,24 - 7,40 (4 H, m), 7,49 (2 H, d, $J=6,80$ Hz), 7,83 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, $J=5,92, 2,63$ Hz), 9,07 (1 H, dd, $J=5,92, 0,88$ Hz), 9,19 - 9,30 (1 H, m) 10,82 (1 H, s)

Ejemplo 2

5-Bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E2)



5 Se añadió diisopropiletilamina (72,2 μ l, 0,414 mmol), HOBT (38,0 mg, 0,248 mmol), 3-aminopiridina (29,2 mg, 0,310 mmol) y EDC (79 mg, 0,414 mmol) a una disolución de ácido 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 7, 84 mg, 0,207 mmol) en N,N-dimetilformamida. La reacción se agitó durante el fin de semana, y después el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 30 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 484/486

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,30 - 2,44 (4 H, m), 3,52 - 3,65 (6 H, m), 5,31 (2 H, s), 7,26 - 7,43 (5 H, m), 7,51 (2 H, d, J=6,80 Hz), 7,84 (1 H, s), 8,01 - 8,16 (1 H, m), 8,29 (1 H, dd, J=4,71, 1,43 Hz), 8,70 (1 H, d, J=2,41 Hz), 10,38 (1 H, s)

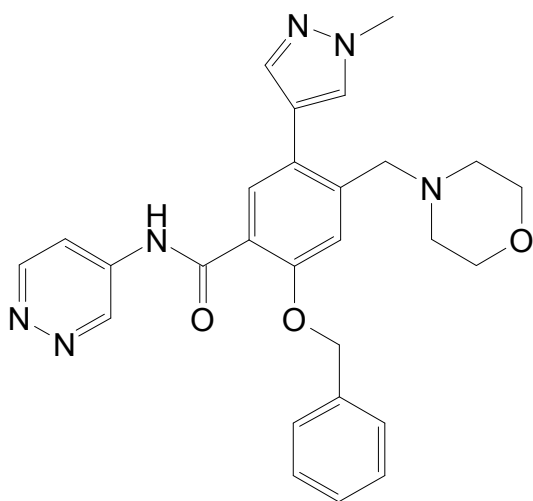
Método B

15 Se añadió diisopropiletilamina (132 μ l, 0,76 mmol), HOBT (69,7 mg, 0,46 mmol), 3-aminopiridina (53,5 mg, 0,57 mmol) y EDC (145 mg, 0,76 mmol) a una disolución de ácido 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 7; 154 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida. La reacción se agitó durante la noche, y después el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 42 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 481/483

Ejemplo 3

20 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E3)



Se añadió Na₂CO₃ (0,25 ml, 0,25 mmol) y paladio tetrakis (8,61 mg, 7,45 μ mol) a 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 1; 60 mg, 0,12 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (18,76 mg, 0,149 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó a

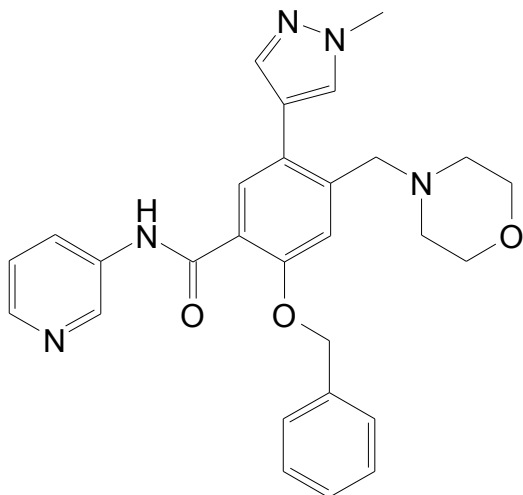
120°C en un microondas durante una hora y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 8 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 485

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,32 (4 H, s ancho), 3,14 - 3,48 (8 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,32 (2 H, s), 7,25 - 7,40 (4 H, m), 7,51 (1 H, d, J=7,02 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, J=5,81, 2,74 Hz), 8,17 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J=5,92 Hz), 9,27 (1 H, d, J=1,97 Hz), 10,78 (1 H, s)

Ejemplo 4

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E4)



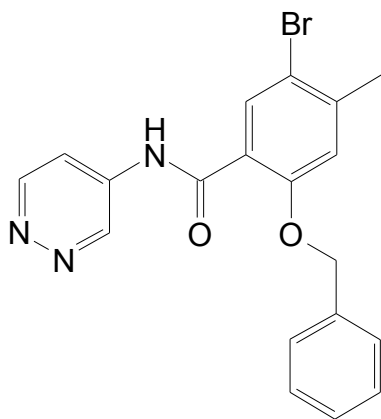
10 Se añadió Na₂CO₃ (0,23 ml, 0,23 mmol) y paladio tetrakis (7,91 mg, 6,84 μmol) a 5-bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 2; 55 mg, 0,11 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (17,23 mg, 0,137 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas durante una hora y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 27 mg.

15 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 484

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,33 (4 H, s ancho), 3,16 - 3,62 (9 H, m), 5,33 (2 H, s), 7,25 - 7,43 (5 H, m), 7,46 - 7,59 (2 H, m), 7,67 (2 H, d, J=5,48 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J=8,55 Hz), 8,22 - 8,35 (1 H, m), 8,72 (1 H, d, J=2,19 Hz), 10,39 (1 H, s)

Ejemplo 5

20 5-Bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E5)



Se añadió 4-piridazinamina (207 mg, 2,18 mmol), diisopropiletilamina (0,52 ml, 2,97 mmol) y HATU (904 mg, 2,38 mmol) a una disolución de ácido 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 9; 636 mg, 1,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y

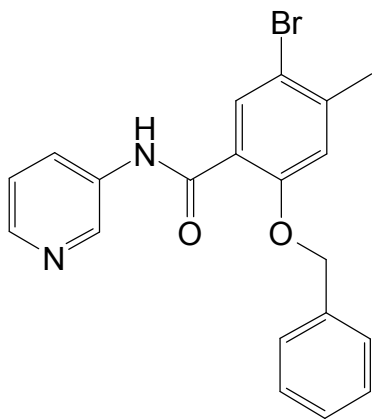
después de 10 minutos precipitó un sólido de la disolución. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml) para proporcionar el compuesto del título. 475 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 398/400

5 1H RMN (DMSO- d_6): 2,42 (3 H, s), 5,25 (2 H, s), 7,28 - 7,43 (4 H, m), 7,51 (2 H, dd, $J=7,78$, 1,43 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,99 (1 H, dd, $J=5,92$, 2,85 Hz), 9,05 (1 H, dd, $J=5,92$, 0,88 Hz), 9,13 - 9,23 (1 H, m), 10,72 (1 H, s)

Ejemplo 6

5-Bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E6)



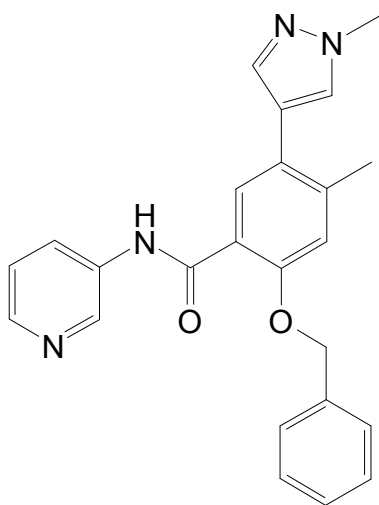
10 Se añadió 3-aminopiridina (193 mg, 2,06 mmol), y HATU (852 mg, 2,24 mmol) a una disolución de ácido 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 9; 600 mg, 1,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La reacción se agitó durante la noche y el sólido se filtró. El disolvente se eliminó a vacío y se añadió agua. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml) para proporcionar un sólido blanco. Los productos se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. 508 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 397/399

15 1H RMN (DMSO- d_6): 2,42 (3 H, s), 5,26 (2 H, s), 7,28 - 7,42 (5 H, m), 7,54 (2 H, d, $J=7,23$ Hz), 7,84 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, $J=8,33$ Hz), 8,27 (1 H, d, $J=4,60$ Hz), 8,62 (1 H, d, $J=2,19$ Hz), 10,31 (1 H, s)

Ejemplo 7:

4-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E7)



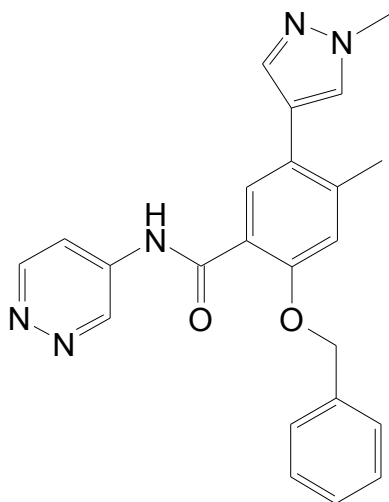
20 Se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (86 mg, 0,42 mmol), paladio tetrakis (26,2 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (0,76 ml, 0,76 mmol) a una disolución de 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 6; 150 mg, 0,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 73 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 399

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,44 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 5,28 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,30 - 7,45 (4 H, m), 7,57 (2 H, d, $J=6,58$ Hz), 7,66 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 8,07 (1 H, dd, $J=8,33, 1,53$ Hz), 8,26 (1 H, dd, $J=4,60, 1,32$ Hz), 8,62 (1 H, d, $J=2,41$ Hz), 10,29 (1 H, s)

5 Ejemplo 8

4-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E8)



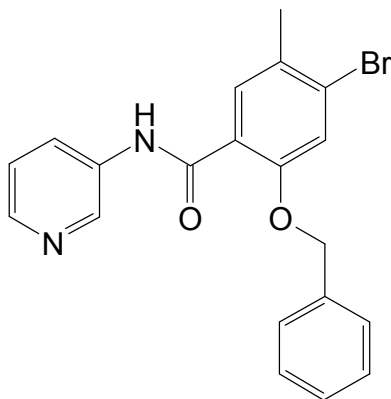
10 Se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (86 mg, 0,42 mmol), paladio tetrakis (26,1 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (0,75 ml, 0,75 mmol) a una disolución de 5-bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 5; 150 mg, 0,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas durante 1 hora. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se trituró con metanol (5 ml) y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. 90 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 400

15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,44 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 5,27 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,30 - 7,43 (3 H, m), 7,54 (2 H, d, $J=6,58$ Hz), 7,66 (2 H, d, $J=7,02$ Hz), 7,92 - 8,04 (2 H, m), 9,03 (1 H, d, $J=5,92$ Hz), 9,16 (1 H, d, $J=1,97$ Hz), 10,67 (1 H, s ancho)

Ejemplo 9:

4-Bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E9)



20

Se añadió 3-aminopiridina (52,7 mg, 0,56 mmol), diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol) y HATU (266 mg, 0,70 mmol) a una disolución de ácido 4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 12; 150 mg, 0,47 mmol) en N,N -dimetilformamida (3 ml). La disolución se agitó durante la noche y el sólido se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (76 mg). Se obtuvo una segunda recogida

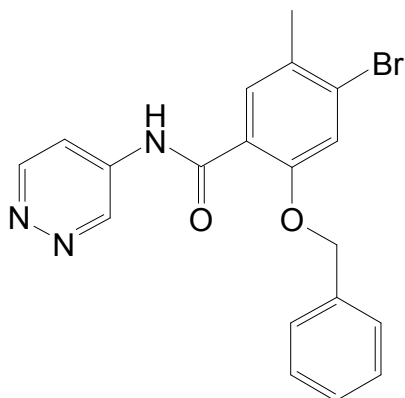
(31 mg). Las dos recogidas se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 107 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 397/399

5 1H RMN (DMSO- d_6): 2,34 (3 H, s), 5,26 (2 H, s), 7,30 - 7,41 (4 H, m), 7,46 - 7,58 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 8,01 - 8,10 (1 H, m), 8,28 (1 H, dd, $J=4,60, 1,53$ Hz), 8,66 (1 H, d, $J=2,41$ Hz), 10,31 (1 H, s)

Ejemplo 10:

4-Bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E10)



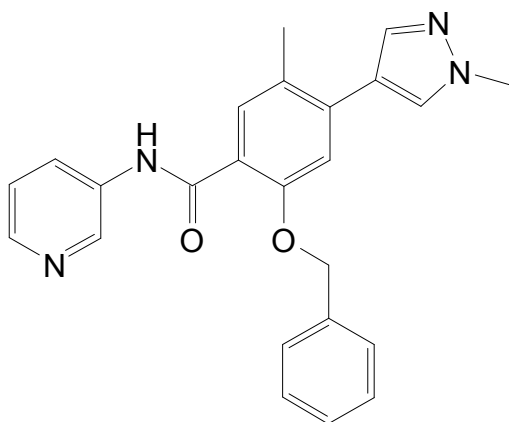
10 Se añadió 4-aminopiridazina (53,3 mg, 0,56 mmol), diisopropiltilamina (0,16 ml, 0,93 mmol) y HATU (266 mg, 0,70 mmol) a una disolución de ácido 4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 12; 150 mg, 0,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 ml) y metanol (3 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (80 mg). Se obtuvo una segunda recogida (33 mg). Las recogidas se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 113 mg.

15 MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 398/400

1H RMN (DMSO- d_6): 2,34 (3 H, s), 5,25 (2 H, s), 7,25 - 7,41 (3 H, m), 7,48 (2 H, dd, $J=7,67, 1,53$ Hz), 7,57 (1 H, s), 7,64 (1 H, s), 7,99 (1 H, dd, $J=5,92, 2,63$ Hz), 9,05 (1 H, dd, $J=5,92, 1,10$ Hz), 9,20 (1 H, dd, $J=2,74, 0,99$ Hz), 10,73 (1 H, s)

Ejemplo 11

20 5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E11)



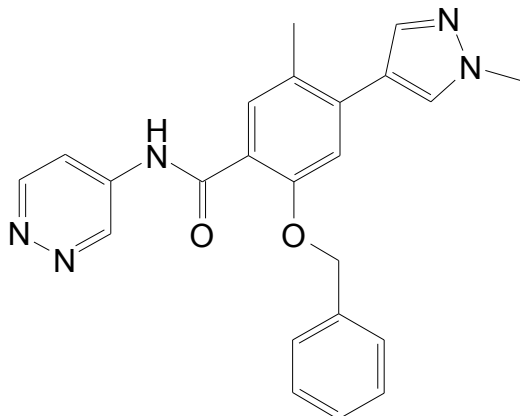
25 Se añadió carbonato sódico (0,30 ml, 0,30 mmol) a 4-bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 9; 59 mg, 0,15 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (37,1 mg, 0,18 mmol) y paladio tetrakis (10,30 mg, 8,91 μ mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 1 hora, el disolvente se eliminó a vacío y el sólido se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 30 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 399

1H RMN (DMSO- d_6): 2,38 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 5,32 (2 H, s), 7,24 - 7,44 (5 H, m), 7,52 - 7,67 (3 H, m), 7,84 (1 H, s), 8,01 - 8,15 (2 H, m), 8,18 (1 H, s), 8,26 (1 H, dd, $J=4,60, 1,10$ Hz), 8,60 (1 H, d, $J=2,19$ Hz), 10,28 (1 H, s)

Ejemplo 12

5 5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[fenilmetil]oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E12)



Se añadió carbonato sódico (0,32 ml, 0,32 mmol) a 4-bromo-5-metil-2-[[fenilmetil]oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 10; 64 mg, 0,16 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (40,1 mg, 0,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,14 mg, 9,64 μ mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 1 hora, el disolvente se eliminó a vacío y el sólido se trituró con DMSO/metanol (1:1, 1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 9 mg.

10

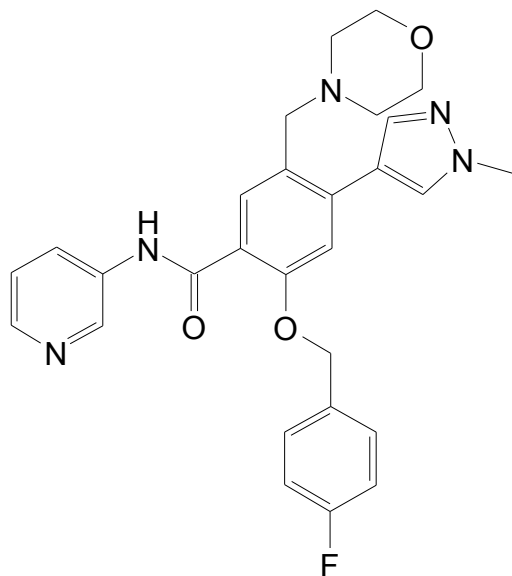
MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 400

1H RMN (DMSO- d_6): 2,38 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 5,31 (2 H, s), 7,19 - 7,45 (4 H, m), 7,47 - 7,64 (3 H, m), 7,85 (1 H, s), 8,01 (1 H, dd, $J=5,81, 2,74$ Hz), 8,13 (1 H, s), 9,04 (1 H, d, $J=5,70$ Hz), 9,14 (1 H, d, $J=1,97$ Hz), 10,65 (1 H, s)

15

Ejemplo 13:

2-[[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E13)



20

A una disolución de 2-[[[4-fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 18; 155 mg, 0,353 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (31 mg, 1,29 mmol) seguido de agua (1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,79 ml, 1,59 mmol) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,71 mmol), 3-aminopiridina (43,2 mg, 0,46 mmol),

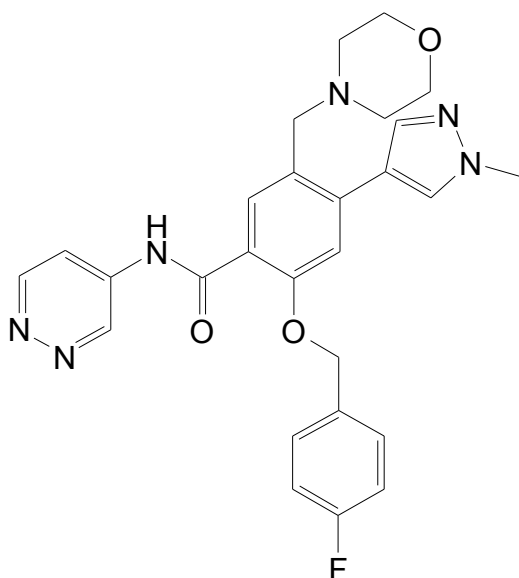
1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,6 mg, 0,42 mmol) y EDC (101 mg, 0,53 mmol). La disolución se agitó durante la noche, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 84 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 502

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,35 - 2,44 (4 H, m), 3,44 - 3,50 (2 H, m), 3,59 (4 H, t, J=4,14 Hz), 3,87 - 3,98 (3 H, m), 5,31 (2 H, s), 7,15 - 7,27 (2 H, m), 7,28 - 7,40 (2 H, m), 7,62 (2 H, dd, J=8,53, 5,52 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J=8,78 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,20 - 8,31 (1 H, m), 8,61 (1 H, d, J=2,26 Hz), 10,23 (1 H, s).

Ejemplo 14

2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)-N-4-piridazinilbenzamida (E14)



10

A una disolución de 2-[[4-fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 18; 144 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (23,54 mg, 0,98 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (0,79 ml, 1,59 mmol). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml). Se añadió diisopropiltilamina (0,11 m, 0,66 mmol), 4-piridazinamina (40,5 mg, 0,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (53,5 mg, 0,39 mmol) y EDC (94 mg, 0,49 mmol) y la disolución se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 57 mg.

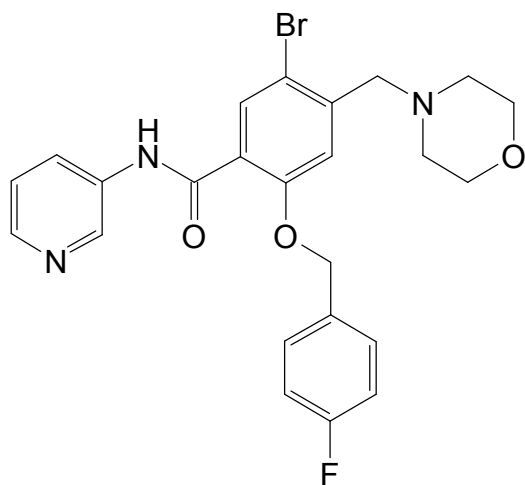
15

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 503

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,34 - 2,46 (4 H, m), 3,43 - 3,49 (2 H, m), 3,59 (4 H, t, J=4,14 Hz), 3,92 (3 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,21 (2 H, t, J=8,91 Hz), 7,33 (1 H, s), 7,60 (2 H, dd, J=8,66, 5,65 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,99 (1 H, dd, J=5,77, 2,76 Hz), 8,14 (1 H, s), 9,05 (1 H, d, J=5,77 Hz), 9,16 (1 H, d, J=1,76 Hz), 10,61 (1 H, s).

Ejemplo 15:

5-Bromo-2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E15)

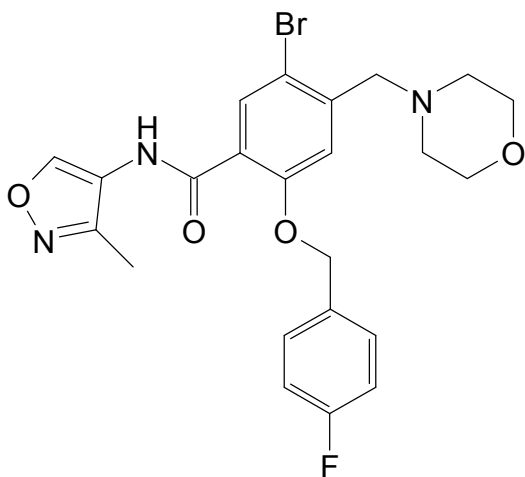


5 A una disolución de ácido 5-bromo-2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 20; 150 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió 3-aminopiridina (39,9 mg, 0,42 mmol), diisopropiltilamina (0,12 ml, 0,71 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,7 mg, 0,42 mmol) y EDC (102 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 95 mg.

10 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 500/502

Ejemplo 16

5-Bromo-2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E16)

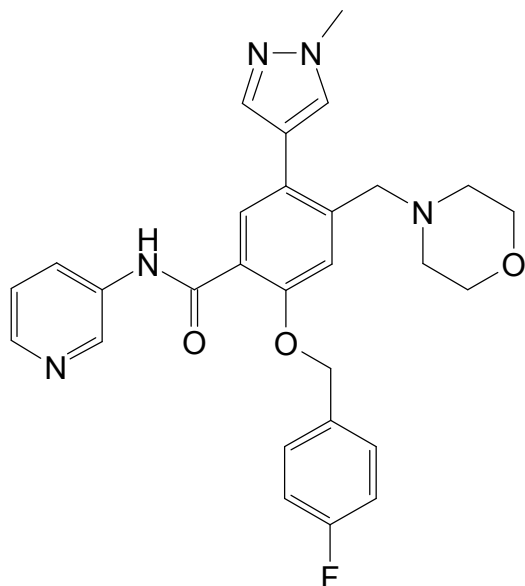


15 A una disolución de ácido 5-bromo-2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 20; 150 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió 3-metil-4-isoxazolamina (41,6 mg, 0,42 mmol), diisopropiltilamina (0,12 ml, 0,71 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,7 mg, 0,42 mmol) y EDC (102 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 178 mg.

20 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 504/506

Ejemplo 17

2-[[4-(4-Fluorofenil)metil]oxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E17)



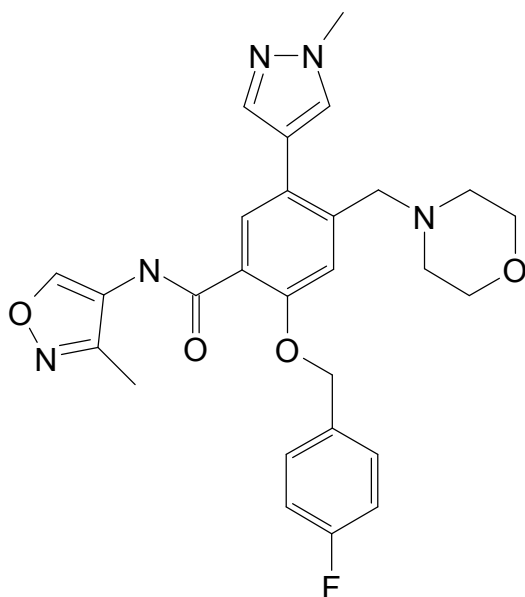
5 A una disolución de 5-bromo-2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 15; 95 mg, 0,19 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (47,4 mg, 0,23 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (13,16 mg, 0,01 mmol) y carbonato sódico (0,38 ml, 0,38 mmol). La mezcla se calentó a 120°C en el microondas durante 35 minutos, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora. 36 mg.

10 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = m/z 502

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 1,68 - 1,85 (4 H, m), 2,25 - 2,40 (4 H, m), 3,60 - 3,67 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,21 (2 H, t, J=8,91 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,37 (1 H, dd, J=8,28, 4,77 Hz), 7,58 (2 H, dd, J=8,41, 5,65 Hz), 7,66 (2 H, d, J=7,78 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J=8,78 Hz), 8,28 (1 H, dd, J=4,64, 1,13 Hz), 8,72 (1 H, d, J=2,01 Hz), 10,34 (1 H, s).

15 Ejemplo 18

2-[[4-(4-Fluorofenil)metil]oxi]-N-(3-metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E18)



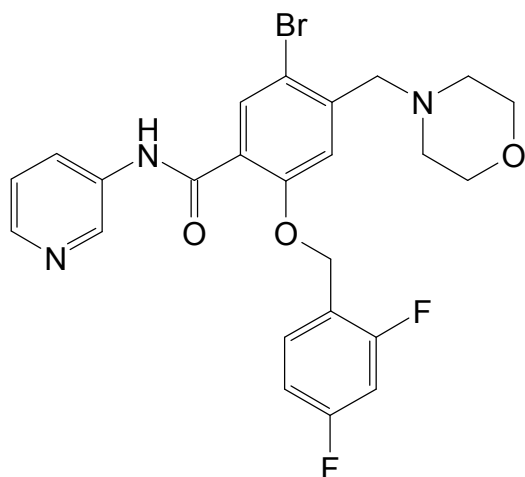
- 5 A una disolución de 5-bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 16; 89 mg, 0,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (40,4 mg, 0,19 mmol), carbonato sódico (0,35 ml, 0,35 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (12,23 mg, 10,59 μmol). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas durante 35 minutos, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 12 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 506

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 1,96 (3 H, s), 2,29 - 2,42 (4 H, m), 3,51 - 3,65 (6 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,31 (2 H, s), 7,18 - 7,45 (2 H, m), 7,55 - 7,82 (4 H, m), 7,91 - 8,03 (2 H, m), 8,53 (1 H, s ancho), 9,15 (1 H, s), 9,82 (1 H, s ancho).

10 Ejemplo 19

5-Bromo-2-[[2,4-difluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E19)



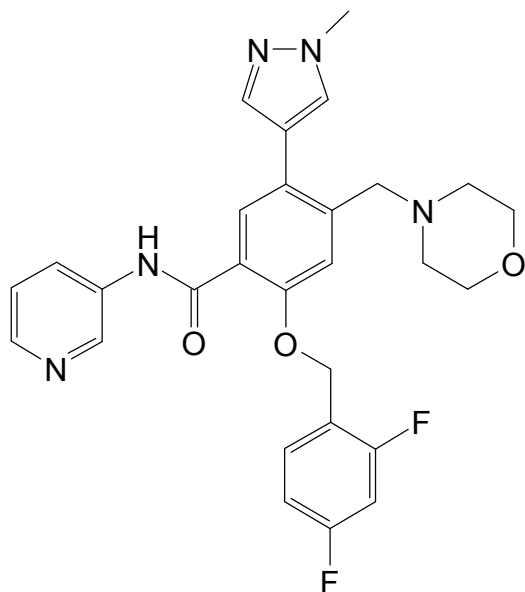
- 15 A una disolución de ácido 5-bromo-2-[[2,4-difluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 22; 150 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió 3-aminopiridina (38,3 mg, 0,41 mmol), diisopropiltilamina (0,12 ml, 0,68 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (55,4 mg, 0,41 mmol) y EDC (98 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; 10% de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 162 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 518/520

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,38 - 2,45 (4 H, m), 3,17 (2 H, d, J=5,27 Hz), 3,53 - 3,66 (4 H, m), 5,28 - 5,39 (2 H, m), 7,09 (1 H, td, J=8,34, 2,38 Hz), 7,34 - 7,43 (2 H, m), 7,56 - 7,66 (1 H, m), 7,82 (1 H, s), 7,89 - 8,01 (1 H, m), 8,03 - 8,13 (1 H, m), 8,29 (1 H, dd, J=4,64, 1,38 Hz), 8,69 (1 H, d, J=2,26 Hz), 10,33 (1 H, s).

Ejemplo 20:

2-[[[(2,4-Difluorofenil)metil]oxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E20)



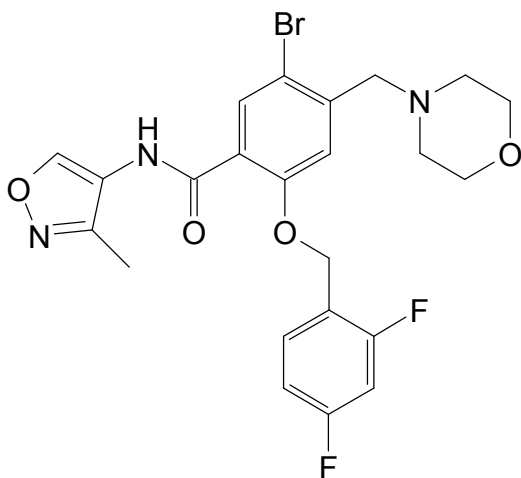
5 A una disolución de 5-bromo-2-[[[(2,4-difluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 9; 162 mg, 0,31 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (78 mg, 0,38 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (21,67 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico (0,63 ml, 0,63 mmol). La mezcla se calentó a 120°C en el microondas durante 35 minutos, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón. 75 mg.

10 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 520

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,29 - 2,42 (4 H, m), 3,53 - 3,65 (6 H, m), 3,82 - 3,96 (3 H, m), 5,34 (2 H, s), 7,10 (1 H, td, J=8,47, 2,13 Hz), 7,26 - 7,45 (2 H, m), 7,59 - 7,73 (2 H, m), 7,96 (1 H, s), 8,05 - 8,18 (3 H, m), 8,28 (1 H, dd, J=4,64, 1,38 Hz), 8,71 (1 H, d, J=2,26 Hz), 10,30 (1 H, s).

Ejemplo 21

15 5-Bromo-2-[[[(2,4-difluorofenil)metil]oxi]-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E21)



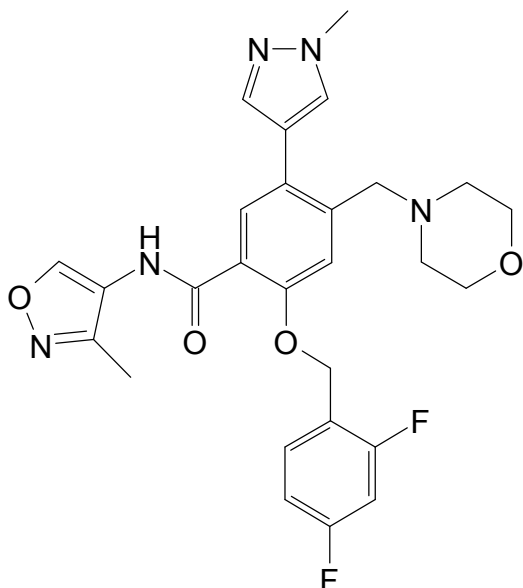
20 A una disolución de ácido 5-bromo-2-[[[(2,4-difluorofenil)metil]oxi]-4-(4-morfolinilmetil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 22; 150 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (55,4 mg, 0,41 mmol), hidrocloreto de 3-metil-4-isoxazolamina (39,9 mg, 0,41 mmol) y EDC (98 mg, 0,51 mmol). Se agitó la reacción durante 18 horas. El

disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 162 mg.

LCMS: m/z 523 M+H.

Ejemplo 22

- 5 2-[[2,4-Difluorofenil]metil]oxi]-N-(3-metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E22)



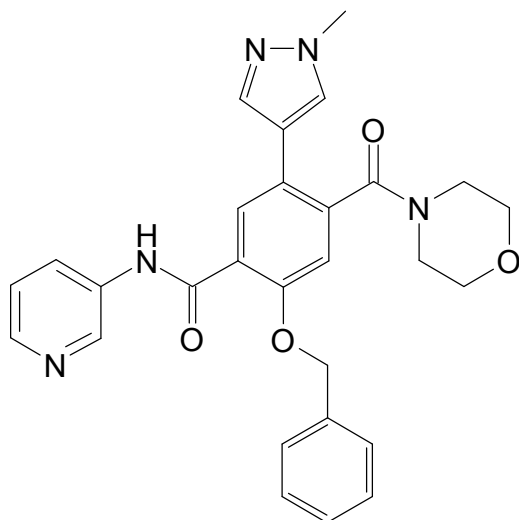
- 10 A una disolución de 5-bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi]-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (se puede preparar como se describió en el Ejemplo 21; 89 mg, 0,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (40,4 mg, 0,19 mmol), carbonato sódico (0,35 ml, 0,35 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (12,23 mg, 10,59 μmol). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas durante 35 minutos, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 12 mg.

MS (electronebulización): m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524$

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 2,00 (3 H, s), 2,31 - 2,43 (4 H, m), 3,46 - 3,68 (6 H, m), 3,88 (3 H, s), 5,36 (2 H, s ancho), 7,05 - 7,23 (1 H, m), 7,39 (2 H, s), 7,54 - 7,82 (3 H, m), 7,95 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,78 (1 H, s).

Ejemplo 23

- 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[[fenilmetil]oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E23)



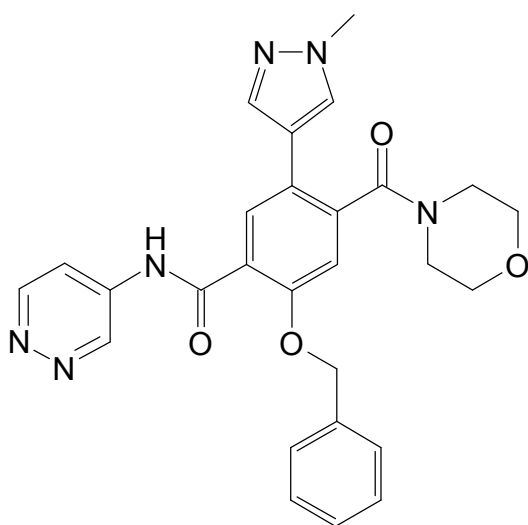
5 A una disolución de ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 26; 150 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,71 mmol), 3-aminopiridina (40,2 mg, 0,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (58,1 mg, 0,43 mmol) y EDC (116 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla. 111 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 498

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,79 - 3,11 (3 H, m), 3,44 - 3,74 (5 H, m), 3,79 - 3,96 (2 H, m), 5,15 - 5,36 (2 H, m), 7,20 (1 H, s), 7,29 - 7,42 (3 H, m), 7,45 - 7,63 (3 H, m), 7,76 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 8,02 - 8,19 (2 H, m), 8,29 (1 H, dd, J=4,64, 1,38 Hz), 8,73 (1 H, d, J=2,26 Hz), 10,44 (1 H, s).

Ejemplo 24

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E24)

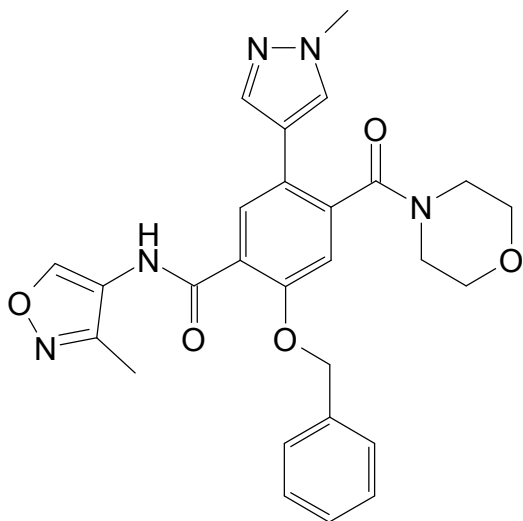


15 A una disolución de ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 26; 150 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,71 mmol), 4-aminopiridazina (33,8 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (58,1 mg, 0,43 mmol) y EDC (116 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla. 117 mg.

20 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 499

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 2,74 - 3,11 (3 H, m), 3,41 - 3,76 (5 H, m), 3,81 - 3,95 (3 H, m), 5,15 - 5,38 (2 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,26 - 7,41 (3 H, m), 7,48 (2 H, d, J=6,78 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=5,90, 2,64 Hz), 9,07 (1 H, d, J=5,77 Hz), 9,27 (1 H, d, J=1,76 Hz), 10,87 (1 H, s).

Ejemplo 25:

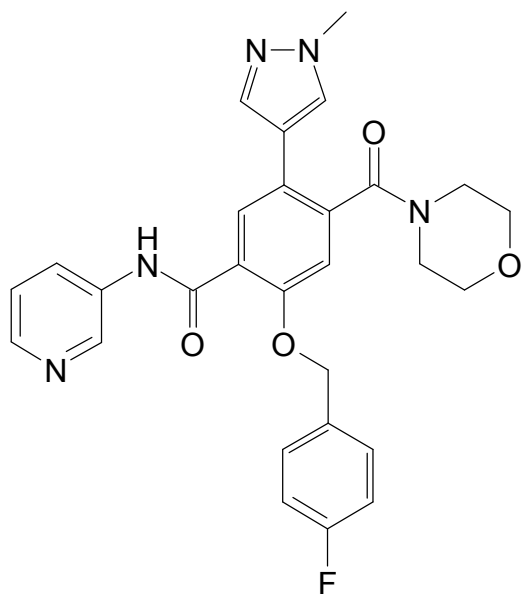
N-(3-Metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E25)

5 A una disolución de ácido 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 26; 44 mg, 0,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,21 mmol), 3-metil-4-isoxazolamina (20,48 mg, 0,21 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (21,32 mg, 0,16 mmol) y EDC (34,0 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 43 mg.

10 MS (electronebulización): m/z , $[M+H]^+$ = 502

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,92 (s, 3 H), 2,80 - 3,13 (m, 3 H), 3,35 - 3,72 (m, 5 H), 3,92 (s, 3 H), 5,13 - 5,41 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,47 - 7,62 (m, 3 H), 7,85 (d, $J=3,01$ Hz, 2 H), 9,16 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H).

Ejemplo 26

2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida (E26)

15

A una disolución de ácido 2-[[4-fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 29; 12 mg, 0,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), se le añadió diisopropiletilamina (4,15 μL , 0,02 mmol), 3-aminopiridina (2,23 mg, 0,02 mmol) y HATU (9,03 mg, 0,02

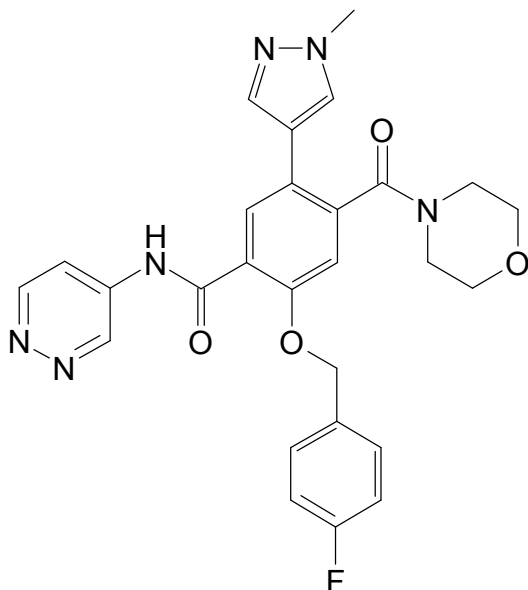
mmol). La reacción se agitó durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. 4.8 mg.

MS (electronebulización): m/z , $[M+H]^+ = 516$

5 1H RMN (400 MHz, MeOD); 2,84 - 2,99 (2 H, m), 3,05 - 3,19 (1 H, m), 3,38 - 3,84 (5 H, m), 3,94 (3 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,07 - 7,20 (2 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, $J=8,41, 4,89$ Hz), 7,53 - 7,62 (3 H, m), 7,80 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, dt, $J=8,47, 1,91$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J=3,76$ Hz), 8,54 (1 H, d, $J=2,26$ Hz).

Ejemplo 27

2-[[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-4-piridazinilbenzamida (E27)



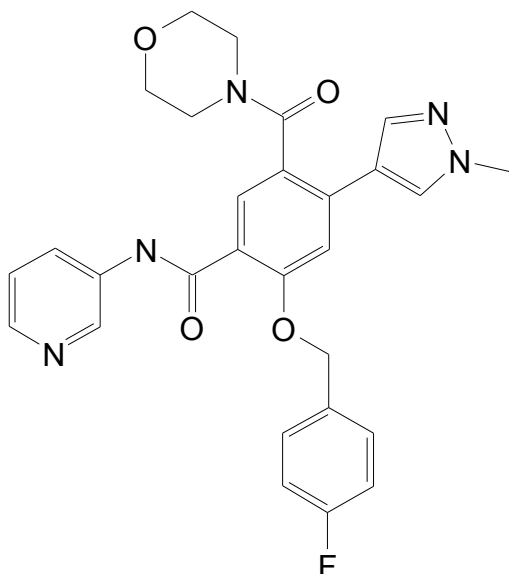
10 A una disolución de ácido 2-[[[4-fluorofenil]metil]oxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 29; 95 mg, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,43 mmol), 4-piridazinamina (24,67 mg, 0,26 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (35,3 mg, 0,26 mmol) y EDC (62,2 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en
15 forma de un sólido blanco. 50 mg.

MS (electronebulización): m/z , $[M+H]^+ = 517$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); 2,73 - 3,11 (3 H, m), 3,46 - 3,76 (5 H, m), 3,90 (3 H, s), 5,14 - 5,35 (2 H, m), 7,11 - 7,28 (3 H, m), 7,47 - 7,64 (3 H, m), 7,75 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, $J=5,90, 2,64$ Hz), 9,07 (1 H, d, $J=5,77$ Hz), 9,28 (1 H, d, $J=2,01$ Hz), 10,84 (1 H, s).

20

Ejemplo 28

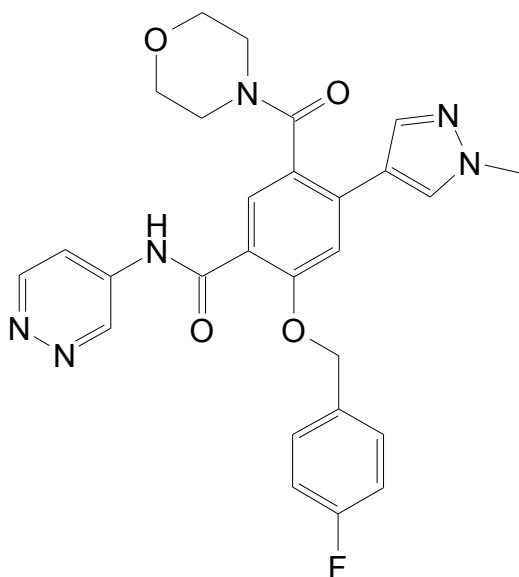
2-[[4-(4-Fluorofenil)metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida (E28)

5 A una disolución de 2-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)benzoato de (4-fluorofenil)metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 32; 191 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,51 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (1,26 ml, 2,51 mmol). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió en *N,N*-dimetilformamida (6 ml), y se añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol), 3-aminopiridina (39,4 mg, 0,42 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,0 mg, 0,42 mmol) y EDC (100 mg, 0,52 mmol).
 10 La reacción se agitó durante 18 horas, después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MS (electronebulización): m/z , $[M+H]^+$ = 516

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); 2,75 - 3,16 (3 H, m), 3,37 - 3,71 (5 H, m), 3,82 - 3,97 (3 H, m), 5,35 (2 H, s), 7,23 (2 H, t, $J=8,78$ Hz), 7,31 - 7,49 (2 H, m), 7,53 - 7,67 (3 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, $J=8,53$ Hz), 8,28 (1 H, dd, $J=4,64, 1,38$ Hz), 8,63 (1 H, d, $J=2,51$ Hz), 10,29 (1 H, s).

Ejemplo 29

2-[[4-(4-Fluorofenil)metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-4-piridazinilbenzamida (E29)

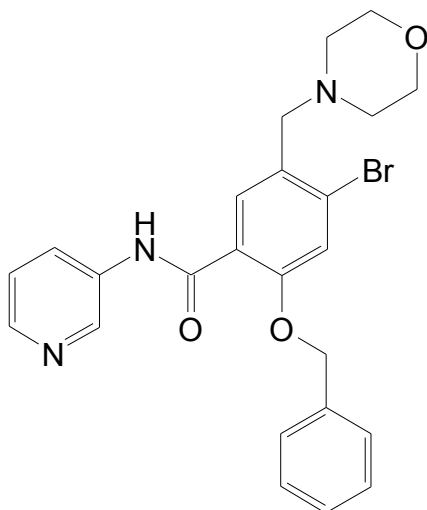
5 A una disolución de 2-[(4-fluorofenil)metil]oxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)benzoato de (4-fluorofenil)metilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 32; 191 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,51 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y después se paró con ácido clorhídrico 2 M (1,26 ml, 2,51 mmol). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol), 4-piridazinamina (39,8 mg, 0,42 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,0 mg, 0,42 mmol) y EDC (100 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 64 mg.

MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 517

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,74 - 3,13 (3 H, m), 3,35 - 3,75 (5 H, m), 3,86 - 3,96 (3 H, m), 5,33 (2 H, s), 7,15 - 7,29 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,50 - 7,66 (3 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,94 - 8,07 (2 H, m), 8,95 - 9,10 (1 H, m), 9,20 (1 H, d, J=1,76 Hz), 10,69 (1 H, s).

Ejemplo 30

4-Bromo-5-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E30)



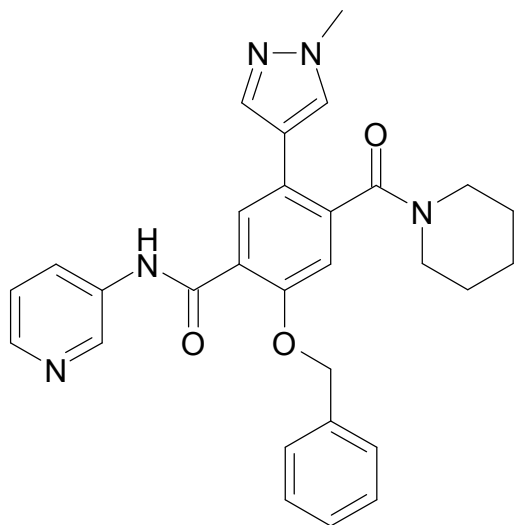
15 A una suspensión de ácido 4-bromo-5-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 35; 100 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,49 mmol), HOBT (45,2 mg, 0,30 mmol), 3-aminopiridina (30,1 mg, 0,32 mmol) y EDC (94 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas para permitir la disolución. El disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 67 mg.

20 MS (electronebulización): m/z, [M+H]⁺ = 481/483

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,36 - 2,47 (4 H, m), 3,51 - 3,64 (6 H, m), 5,28 (2 H, s), 7,30 - 7,45 (4 H, m), 7,49 - 7,60 (3 H, m), 7,75 (1 H, s), 8,06 (1 H, dd, J=8,55, 1,75 Hz), 8,28 (1 H, dd, J=4,71, 1,43 Hz), 8,65 (1 H, d, J=2,41 Hz), 10,31 (1 H, s)

25

Ejemplo 31

5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida (E31)

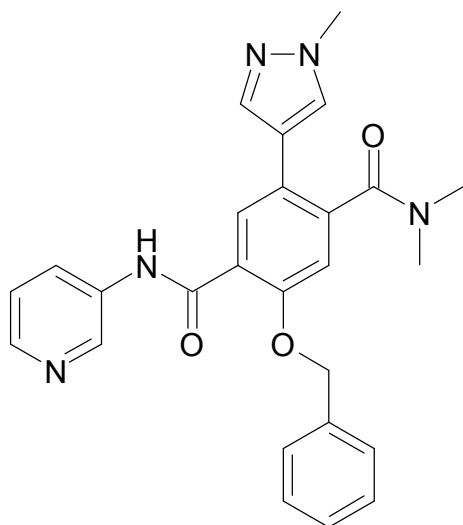
- 5 A una disolución de ácido 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 38; 80 mg, 0,19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletamina (0,13 ml, 0,76 mmol), 3-aminopiridina (32,3 mg, 0,34 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (46,7 mg, 0,34 mmol) y EDC (91 mg, 0,48 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 33 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺+496

- 10 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0,78 - 0,99 (1 H, m), 1,15 - 1,33 (1 H, m), 1,34 - 1,61 (4 H, m), 2,82 - 3,09 (2 H, m), 3,52 - 3,70 (2 H, m), 3,86 (3 H, s), 5,20 - 5,36 (2 H, m), 7,14 (1 H, s), 7,29 - 7,42 (4 H, m), 7,51 (2 H, d, *J*=6,78 Hz), 7,56 - 7,63 (1 H, m), 7,76 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J*=8,53 Hz), 8,29 (1 H, d, *J*=3,76 Hz), 8,74 (1 H, d, *J*=2,01 Hz), 10,43 (1 H, s).

Ejemplo 32

- 15 *N,N*-Dimetil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-[(fenilmetil)oxi]-*N'*-3-piridinil-1,4-bencenodicarboxamida (E32)



- 20 A una disolución de ácido 4-[(dimetilamino)carbonil]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 41; 152 mg, 0,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletamina (0,15 ml, 0,83 mmol), 3-aminopiridina (50,8 mg, 0,54 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (73,5 mg, 0,54 mmol) y EDC (159 mg, 0,83 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a vacío

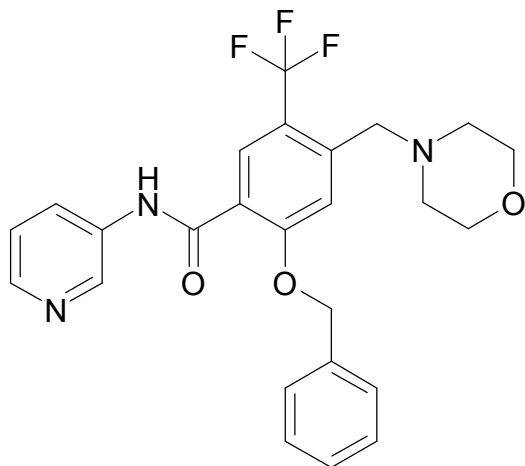
y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 112 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 456

5 1H RMN (DMSO- d_6): 2,62 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 5,27 (2 H, d, $J=5,52$ Hz), 7,16 (1 H, s), 7,25 - 7,44 (4 H, m), 7,47 - 7,61 (3 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, $J=8,53$ Hz), 8,29 (1 H, d, $J=3,51$ Hz), 8,73 (1 H, d, $J=2,26$ Hz), 10,43 (1 H, s).

Ejemplo 33

2-(Benciloxi)-4-(morfolinometil)-N-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (E33)



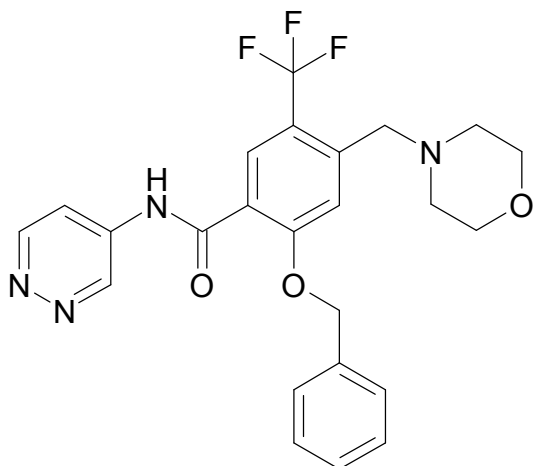
10 A una disolución de ácido 4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 50; 120 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol), 3-aminopiridina (42,8 mg, 0,46 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (53,7 mg, 0,40 mmol) y EDC (116 mg, 0,61 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo amarillo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 106 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 472

15 1H RMN (DMSO- d_6): 2,29 - 2,40 (4 H, m), 3,51 - 3,59 (4 H, m), 3,65 (2 H, s), 5,39 (2 H, s), 7,22 - 7,45 (4 H, m), 7,53 (2 H, d, $J=7,03$ Hz), 7,61 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 8,07 - 8,19 (1 H, m), 8,30 (1 H, dd, $J=4,77, 1,51$ Hz), 8,72 (1 H, d, $J=2,51$ Hz), 10,44 (1 H, s).

20 Ejemplo 34

4-(4-Morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E34)



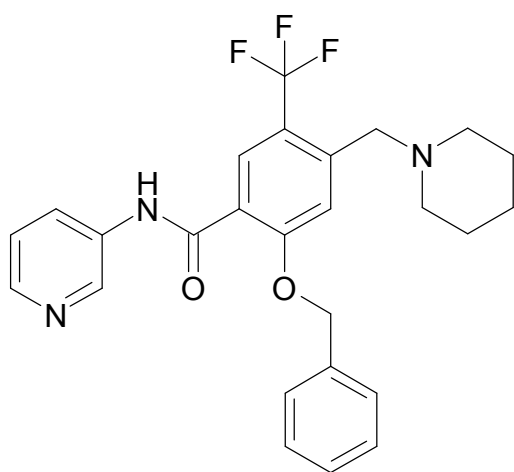
5 A una disolución de ácido 4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 50; 120 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol), 4-piridazinamina (43,3 mg, 0,46 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (53,7 mg, 0,40 mmol) y EDC (116 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 72 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 473

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,27 - 2,42 (4 H, m), 3,51 - 3,61 (4 H, m), 3,63 (2 H, s), 5,38 (2 H, s), 7,26 - 7,42 (3 H, m), 7,51 (2 H, d, J=6,78 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=5,90, 2,64 Hz), 9,08 (1 H, d, J=5,77 Hz), 9,28 (1 H, d, J=2,01 Hz), 10,85 (1 H, s).

Ejemplo 35

2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-N-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E35)



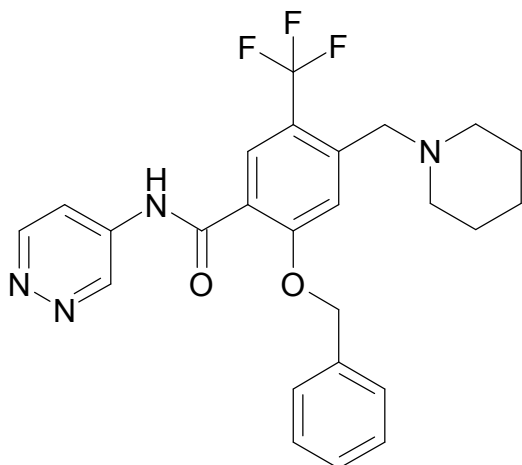
15 A una disolución de ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 53; 112 mg, 0,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol), 3-aminopiridina (40,2 mg, 0,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (50,4 mg, 0,37 mmol) y EDC (109 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 69 mg.

20 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 470

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,33 - 1,54 (6 H, m), 2,25 - 2,39 (4 H, m), 3,58 (2 H, s), 5,36 (2 H, s), 7,28 - 7,44 (4 H, m), 7,54 (2 H, d, J=7,03 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, J=8,53 Hz), 8,30 (1 H, d, J=3,76 Hz), 8,71 (1 H, d, J=2,01 Hz), 10,41 (1 H, s).

Ejemplo 36

2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-N-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E36)



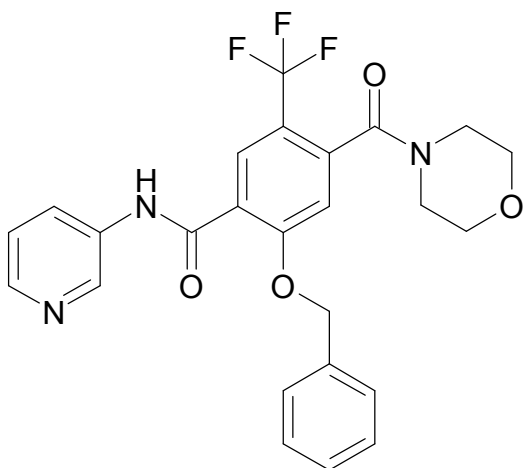
5 A una disolución de ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 53; 112 mg, 0,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol), 4-piridazinamina (40,6 mg, 0,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (50,4 mg, 0,37 mmol) y EDC (109 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 66 mg.

10 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 471

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1,29 - 1,60 (6 H, m), 2,23 - 2,41 (5 H, m), 3,50 - 3,70 (2 H, m), 5,36 (2 H, s), 7,18 - 7,44 (3 H, m), 7,46 - 7,57 (2 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J=5,90, 2,64 Hz), 9,08 (1 H, d, J=5,77 Hz), 9,27 (1 H, d, J=2,51 Hz), 10,84 (1 H, s).

Ejemplo 37

15 4-(4-Morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E37)



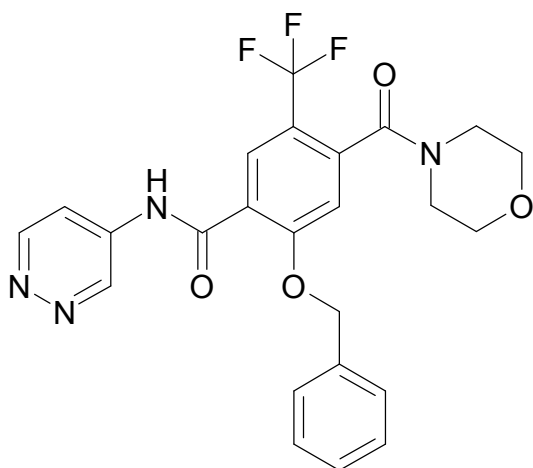
20 A una disolución de 4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 56; 64 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (9,21 mg, 0,38 mmol) y agua (0,75 ml). La disolución se calentó a 45°C durante una hora, se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,19 ml, 0,38 mmol). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió en N, N-dimetilformamida (4 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,32 mmol), 3-aminopiridina (18,09 mg, 0,19 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (22,67 mg, 0,17 mmol) y EDC (44,2 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una goma. La purificación mediante MDAP
25 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 38 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 486

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,99 - 3,19 (2 H, m), 3,37 - 3,77 (6 H, m), 5,37 (2 H, d, $J=3,76$ Hz), 7,26 - 7,47 (5 H, m), 7,51 (2 H, d, $J=6,78$ Hz), 8,00 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, $J=8,53$ Hz), 8,31 (1 H, d, $J=4,77$ Hz), 8,72 (1 H, d, $J=2,26$ Hz), 10,51 (1 H, s).

5 Ejemplo 38

4-(4-Morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E38)



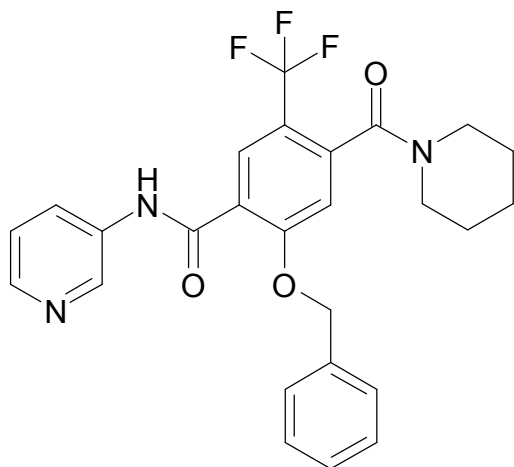
A una disolución de 4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-5-(trifluorometil)benzoato de fenilmetilo (se puede preparar como se describió en la Descripción 56; 80 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (11,51 mg, 0,48 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 45°C durante una hora, se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,24 ml, 0,48 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se redisolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,32 mmol), 4-piridazinamina (19,80 mg, 0,21 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (28,3 mg, 0,21 mmol) y EDC (55,3 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó durante 72 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (10 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una goma. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 30 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 487

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,96 - 3,16 (2 H, m), 3,37 - 3,80 (6 H, m), 5,25 - 5,44 (2 H, m), 7,27 - 7,41 (3 H, m), 7,41 - 7,51 (3 H, m), 7,93 - 8,08 (2 H, m), 9,09 (1 H, d, $J=6,02$ Hz), 9,27 (1 H, d, $J=1,76$ Hz), 10,95 (1 H, s).

20 Ejemplo 39

2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-N-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E39)



Se disolvió ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 58; 69 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,34

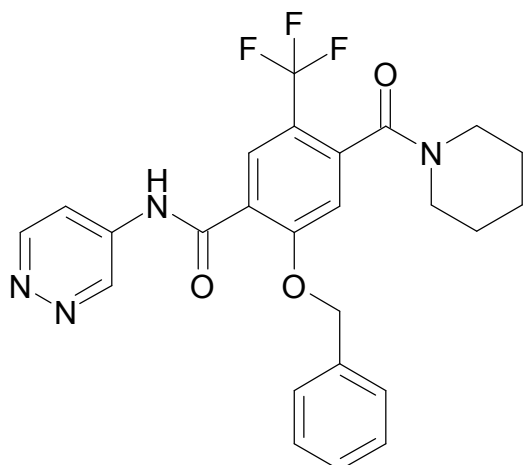
mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol), la disolución se agitó durante 5 minutos y después se añadió 3-aminopiridina (32,2 mg, 0,34 mmol). La disolución se agitó durante 90 minutos, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 29 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 484

- 5 1H RMN (DMSO- d_6): 1,23 - 1,72 (6 H, m), 2,96 - 3,10 (2 H, m), 3,48 - 3,73 (2 H, m), 5,37 (2 H, s), 7,28 - 7,43 (5 H, m), 7,51 (2 H, d, $J=6,78$ Hz), 7,98 (1 H, s), 8,06 - 8,15 (1 H, m), 8,31 (1 H, dd, $J=4,77, 1,26$ Hz), 8,73 (1 H, d, $J=2,26$ Hz), 10,50 (1 H, s).

Ejemplo 40

2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E40)



10

Se disolvió ácido 2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 58; 70 mg, 0,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,34 mmol) y HATU (131 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió 4-piridazinamina (32,7 mg, 0,34 mmol). La solución se agitó durante 90 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 30 mg.

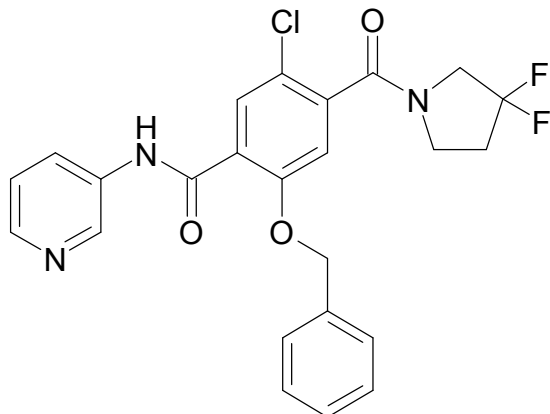
15

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 485

1H RMN (DMSO- d_6): 1,20 - 1,72 (6 H, m), 2,97 - 3,10 (2 H, m), 3,45 - 3,73 (2 H, m), 5,36 (2 H, s), 7,23 - 7,43 (5 H, m), 7,48 (2 H, d, $J=6,78$ Hz), 7,91 - 8,10 (2 H, m), 9,08 (1 H, d, $J=5,77$ Hz), 9,27 (1 H, d, $J=1,76$ Hz), 10,94 (1 H, s ancho).

20 Ejemplo 41

5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-3-piridinilbenzamida (E41)



A una disolución de ácido 5-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 65; 90 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol), HATU (156 mg, 0,41 mmol) y 3-aminopiridina (25,7 mg, 0,27 mmol). La

25

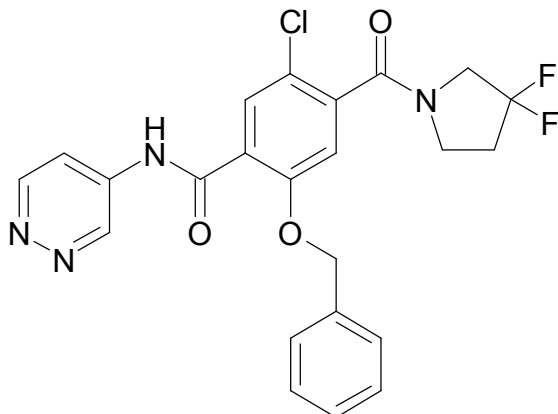
disolución se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una goma. La purificación mediante MDAP proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 65 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 472

5 1H RMN (DMSO- d_6): 2,41 - 2,60 (2 H, m), 3,39 (1 H, t, $J=7,40$ Hz), 3,59 (1 H, t, $J=12,42$ Hz), 3,75 (1 H, t, $J=7,53$ Hz), 3,93 (1 H, t, $J=13,18$ Hz), 5,28 (2 H, s), 7,26 - 7,43 (5 H, m), 7,49 (2 H, d, $J=6,53$ Hz), 7,77 (1 H, d, $J=2,01$ Hz), 8,09 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 8,30 (1 H, dd, $J=4,77, 1,25$ Hz), 8,71 (1 H, d, $J=2,26$ Hz), 10,48 (1 H, d, $J=8,03$ Hz).

Ejemplo 42

5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinilbenzamida (E42)



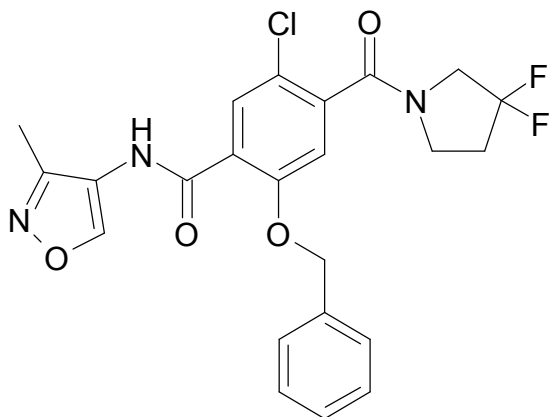
10 A una disolución de ácido 5-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 65; 90 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol), HATU (156 mg, 0,41 mmol) y 4-piridazinamina (26,0 mg, 0,27 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 68 mg.

15 MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 473

1H RMN (DMSO- d_6): 2,40 - 2,60 (2 H, m), 3,37 - 3,43 (1 H, m), 3,52 - 3,67 (1 H, m), 3,75 (1 H, t, $J=7,53$ Hz), 3,93 (1 H, t, $J=13,05$ Hz), 5,27 (2 H, s), 7,29 - 7,45 (5 H, m), 7,47 (1 H, s), 7,78 (1 H, d, $J=3,01$ Hz), 8,01 (1 H, dd, $J=5,77, 2,51$ Hz), 9,08 (1 H, d, $J=5,77$ Hz), 9,26 (1 H, d, $J=1,51$ Hz), 10,92 (1 H, s ancho).

Ejemplo 43

20 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-*N*-(3-metil-4-isoxazolil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E43)



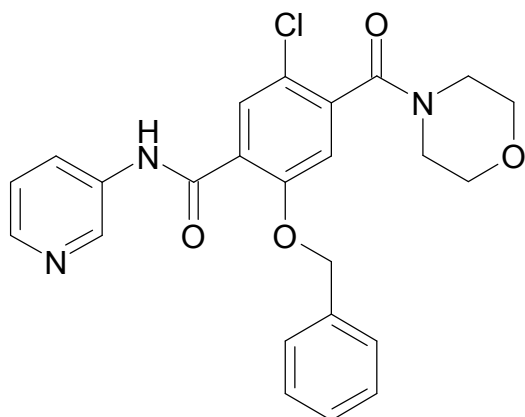
25 A una disolución de ácido 5-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 65; 90 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol), HATU (156 mg, 0,41 mmol) y 3-metil-4-isoxazolamina (26,8 mg, 0,27 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 65 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 476

^1H RMN (DMSO- d_6): 1,94 (3 H, d, $J=3,26$ Hz), 2,40 - 2,60 (2 H, m), 3,40 (1 H, t, $J=7,28$ Hz), 3,54 - 3,68 (1 H, m), 3,75 (1 H, t, $J=7,53$ Hz), 3,93 (1 H, t, $J=13,18$ Hz), 5,28 (2 H, s), 7,32 - 7,45 (4 H, m), 7,51 (2 H, d, $J=6,78$ Hz), 7,81 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 9,97 (1 H, s ancho).

5 Ejemplo 44

5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-3-piridinilbenzamida (E44)



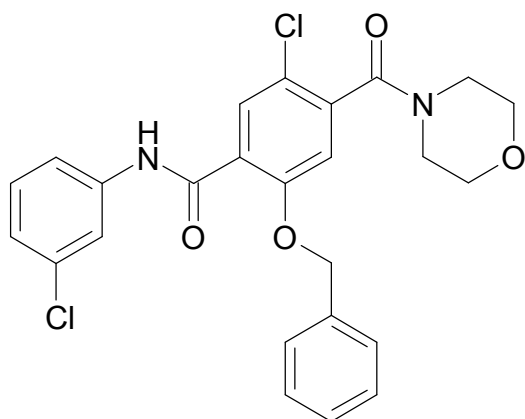
10 A una disolución de ácido 5-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 67; 90 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol), HATU (164 mg, 0,43 mmol) y 3-aminopiridina (27,0 mg, 0,29 mmol). La disolución se agitó durante 72 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 55 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 452

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 3,14 (2 H, t, $J=4,52$ Hz), 3,54 (2 H, t, $J=3,51$ Hz), 3,62 - 3,72 (4 H, m), 5,21 - 5,33 (2 H, m), 7,29 - 7,41 (5 H, m), 7,49 (2 H, d, $J=6,53$ Hz), 7,74 (1 H, s), 8,05 - 8,14 (1 H, m), 8,30 (1 H, dd, $J=4,52, 1,25$ Hz), 8,71 (1 H, d, $J=2,51$ Hz), 10,47 (1 H, s).

Ejemplo 45

5-Cloro-*N*-(3-clorofenil)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E45)



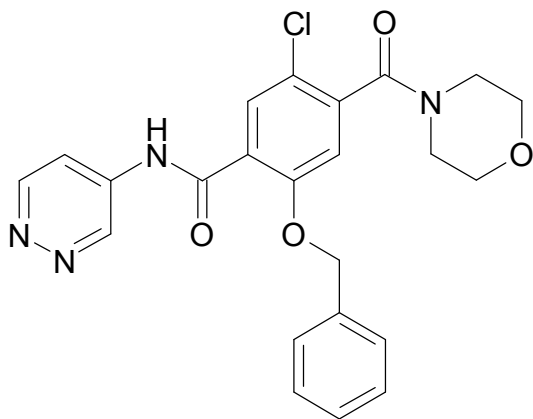
20 A una disolución de ácido 5-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 67; 90 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol), HATU (164 mg, 0,43 mmol) y 3-cloroanilina (0,03 ml, 0,29 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , Isolute, 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
25 55 mg.

MS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 485/487

^1H RMN (Cloroformo- d) δ : 3,18 - 3,43 (2 H, m), 3,56 - 3,69 (1 H, m), 3,70 - 3,86 (4 H, m), 3,88 - 4,00 (1 H, m), 5,16 - 5,27 (2 H, m), 7,03 (1 H, d, $J=7,78$ Hz), 7,08 - 7,20 (4 H, m), 7,53 (5 H, s), 8,35 (1 H, s), 9,85 (1 H, s).

Ejemplo 46

5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonyl)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinilbenzamida (E46)



5

A una disolución de ácido 5-cloro-4-(4-morfolinilcarbonyl)-2-[(fenilmetil)oxi]benzoico (se puede preparar como se describió en la Descripción 67; 90 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol), HATU (164 mg, 0,43 mmol) y 4-aminopiridazina (26,8 mg, 0,29 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , Isolute, 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 71 mg.

10

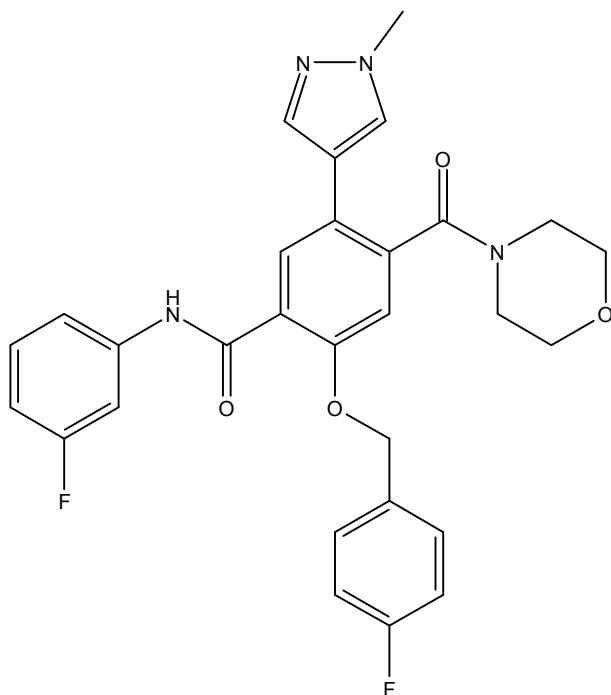
MS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453

15

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 3,13 (2 H, t, $J=4,77$ Hz), 3,51 - 3,59 (2 H, m), 3,62 - 3,73 (4 H, m), 5,25 (2 H, d, $J=4,02$ Hz), 7,27 - 7,41 (4 H, m), 7,42 - 7,52 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, $J=5,77, 2,76$ Hz), 9,07 (1 H, d, $J=5,77$ Hz), 9,24 (1 H, d, $J=1,76$ Hz).

Ejemplo 47

2-((4-fluorobencil)oxi)-*N*-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonyl)benzamida (E47)



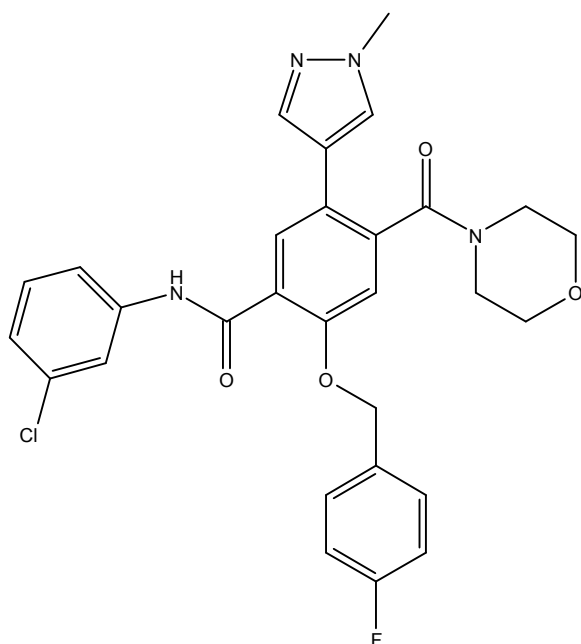
5 A una disolución de ácido 2-((4-fluorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzoico (150 mg, 0,341 mmol) (se puede preparar como se describió en la descripción D68) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (3 mL), se le añadió EDC (98 mg, 0,512 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (55,8 mg, 0,410 mmol), DIPEA (0,119 mL, 0,683 mmol) 3-fluoroanilina (0,049 mL, 0,512 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se purificó mediante el uso de MDAP para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 85 mg

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺+533

10 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) ppm 2,85 - 3,19 (3 H, m) 3,40 - 3,66 (2 H, m) 3,65 - 3,90 (3 H, m) 3,94 - 4,07 (3 H, m) 5,28 (2 H, s) 6,74 - 6,87 (2 H, m) 7,14 (1 H, s) 7,17 - 7,30 (3 H, m) 7,31 - 7,42 (1 H, m) 7,57 (2 H, dd, J=8,28, 5,27 Hz) 7,66 (1 H, s) 7,74 (1 H, s) 8,41 (1 H, s) 9,93 (1 H, s)

Ejemplo 48

N-(3-clorofenil)-2-((4-fluorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida (E48)



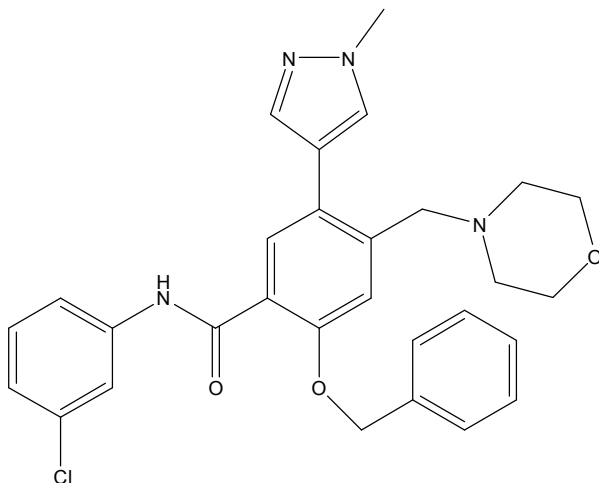
15 A una disolución de ácido 2-((4-fluorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzoico (150 mg, 0,341 mmol) (se puede preparar como se describió en la descripción D68) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (3 mL), se le añadió EDC (98 mg, 0,512 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (55,8 mg, 0,410 mmol), DIPEA (0,119 mL, 0,683 mmol) 3-cloroanilina (0,054 mL, 0,512 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se purificó mediante el uso de MDAP para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 58 mg

20 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺+549

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) ppm 2,80 - 3,15 (3 H, m) 3,57 (2 H, d, J=10,54 Hz) 3,62 - 3,88 (3 H, m) 3,97 (3 H, s) 5,23 (2 H, s) 6,96 - 7,12 (2 H, m) 7,12 - 7,30 (6 H, m) 7,53 (2 H, dd, J=8,53, 5,27 Hz) 7,59 - 7,73 (2 H, m) 8,37 (1 H, s)

Ejemplo 49

2-(benciloxi)-N-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida (E49)



5 A una disolución de 2-(benciloxi)-5-bromo-N-(3-clorofenil)-4-(morfolinometil)benzamida (400 mg, 0,775 mmol) (se puede preparar como se describió en la descripción D68) en 1,4-Dioxano (5 mL) en un vial de microondas se le añadió Tetrakis (53,8 mg, 0,047 mmol), carbonato sódico (1,551 mL, 1,551 mmol), el vial se selló y se calentó a 130°C durante 30 min en condiciones de microondas. La mezcla se evaporó en un aparato Buchi a presión reducida para proporcionar una goma, esta se purificó con el uso de un aparato Companion mediante elución con un 50-100% de acetato de etilo / ciclohexano. Para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 130 mg

10 MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 518.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2,38 - 2,59 (4 H, m) 3,54 (2 H, s) 3,67 - 3,78 (4 H, m) 3,98 (3 H, s) 5,29 (2 H, s) 7,01 (1 H, d, J=7,53 Hz) 7,14 (1 H, t, J=8,28 Hz) 7,21 - 7,35 (4 H, m) 7,47 - 7,58 (4 H, m) 7,61 (1 H, s) 7,72 (1 H, s) 8,28 (1 H, s) 10,02 (1 H, s).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (4 H, s ancho) 3,41 - 3,64 (6 H, m) 3,88 (3 H, s) 5,31 (2 H, s) 7,13 (1 H, s) 7,25 - 7,41 (5 H, m) 7,46 - 7,57 (3 H, m) 7,66 (2 H, d, J=3,01 Hz) 7,76 (1 H, s ancho) 7,94 (1 H, s) 10,32 (1 H, s)

Ejemplo 50

2-(Benciloxi)-N-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida, Hidrocloruro (E50)

20 A una disolución de 2-(benciloxi)-N-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida (43 mg, 0,083 mmol) (se puede preparar como se describió en el ejemplo 49) en Metanol (3 mL) se le añadió un exceso de disolución de HCl en 1,4-dioxano (1 mL, 11,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó en un aparato Buchi a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con éter (5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 44 mg

25 ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 3,02 (2 H, s ancho) 3,65 (2 H, s) 3,92 (4 H, s ancho) 3,97 - 4,13 (3 H, m) 4,54 (2 H, s) 5,47 (2 H, s) 7,07 (1 H, dt, J=6,40, 2,20 Hz) 7,13 - 7,25 (2 H, m) 7,37 - 7,51 (4 H, m) 7,60 (2 H, d, J=5,27 Hz) 7,82 (1 H, s) 7,90 - 8,01 (3 H, m)

Ejemplo 51

2-(Benciloxi)-N-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida, sal de ácido maleico (E51)

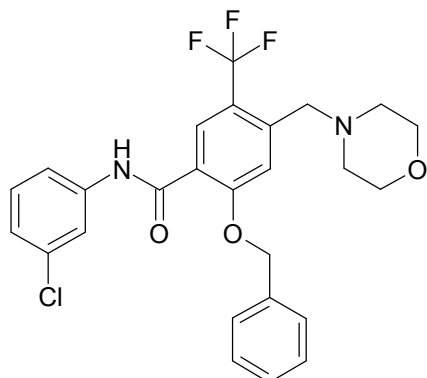
30 A una disolución de 2-(benciloxi)-N-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida (43 mg, 0,083 mmol) (se puede preparar como se describió en el ejemplo 49) en Metanol (3 mL) se le añadió AH10119-ácido málico (9,65 mg, 0,083 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se evaporó en un aparato Buchi a presión reducida para proporcionar una goma, y esta se trituró con éter (5 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 34 mg

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 518.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,63 (4 H, s ancho) 3,65 (4 H, s ancho) 3,74 - 3,96 (5 H, m) 5,32 (2 H, s) 6,20 (2 H, s) 7,13 (1 H, d, J=7,03 Hz) 7,26 - 7,45 (5 H, m) 7,45 - 7,59 (3 H, m) 7,66 (2 H, s) 7,76 (1 H, s ancho) 7,94 (1 H, s) 10,35 (1 H, s)

Ejemplo 52

2-(Benciloxi)-N-(3-clorofenil)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzamida (E52)



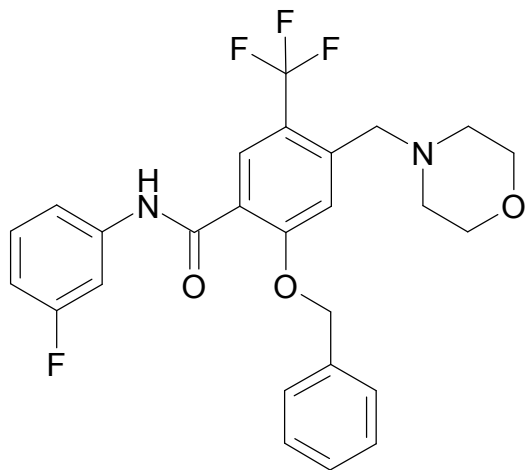
5 A una disolución de ácido 2-(benciloxi)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzoico (se puede preparar como se describió en la descripción 50, 270 mg, 0,683 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (5 mL) se le añadió DIPEA (0,239 mL, 1,366 mmol), 3-cloroanilina (72,0 µl, 0,683 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (112 mg, 0,819 mmol) y EDC (262 mg, 1,366 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2x20 ml), se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, Isolute, 3:1-1:1 de Ciclohexano /EtOAc) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco. 205 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺505

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,27 - 2,40 (4 H, m), 3,30 - 3,39 (4 H, m), 3,64 (6 H, m), 5,36 (2 H, s), 7,14 (1 H, dd, J=8,03, 1,25 Hz), 7,27 - 7,43 (4 H, m), 7,52 (3 H, d, J=6,78 Hz), 7,60 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 10,37 (1 H, s).

Ejemplo 53

15 2-(Benciloxi)-N-(3-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzamida (E53)



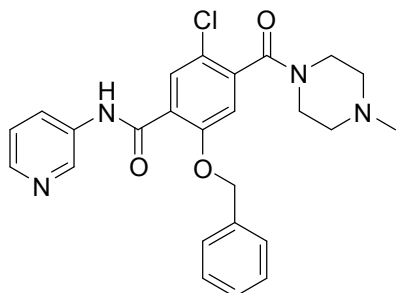
20 A una disolución de ácido 2-(benciloxi)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzoico (270 mg, 0,683 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (5 mL) se le añadió DIPEA (0,239 mL, 1,366 mmol), 3-fluoroanilina (0,086 mL, 0,888 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (112 mg, 0,819 mmol) y EDC (262 mg, 1,366 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con agua (2x20 ml), se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, Isolute, 3:1-1:1 de Ciclohexano /EtOAc) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco. 133 mg.

MS (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 489

25 ¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 2,46 - 2,59 (4 H, m), 3,62 - 3,83 (6 H, m), 5,33 (2 H, s), 6,70 - 6,82 (1 H, m), 6,82 - 6,92 (1 H, m), 7,10 - 7,23 (2 H, m), 7,47 - 7,60 (5 H, m), 7,71 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,89 (1 H, s ancho).

Ejemplo 54

2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-N-(piridin-3-il)benzamida (E54)



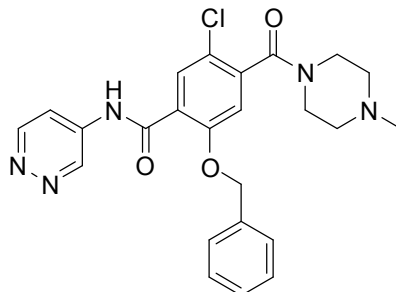
5 A una disolución de ácido 2-(benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoico (se puede preparar como se describió en D76) (108 mg, 0,278 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) se le añadió DIPEA (0,97 ml, 0,555 mmol), 3-aminopiridina (39,2 mg, 0,417 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (45 mg, 0,333 mmol) y EDC (96 mg, 0,5 mmol). La solución se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (tartán, pH elevado, funcionamiento durante 25 minutos) para proporcionar un sólido blanco (33 mg, 9% de rendimiento).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,21 (3H, s), 2,24-2,26 (2 H, m), 2,38-2,41 (2 H, m), 3,11-3,14 (2 H, m), 3,63-3,67 (2 H, m), 5,27 (2 H, s), 7,30-7,37 (5 H, m), 7,48-7,50 (2 H, m), 7,73(1 H, s), 8,08-8,10 (1 H, m), 8,29-8,30 (1 H, m), 8,69-8,72 (1 H, m), 10,44 (1H, s).

LCMS: MH^+ = 465,3

Ejemplo 55

15 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-N-(piridazin-4-il)benzamida (E55)



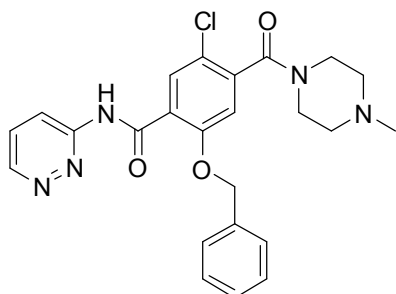
El Ejemplo 55 se puede preparar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 mediante el uso de un material de partida diferente con modificaciones conocidas para un experto en la técnica.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,21 (3H, s), 2,24-2,28 (2 H, m), 2,37-2,40 (2 H, m), 3,12-3,13 (2 H, m), 3,65-3,66 (2 H, m), 5,26 (2 H, s), 7,31-7,39 (5 H, m), 7,46-7,48 (1 H, m), 7,75 (1 H, s), 8,01-8,303 (1 H, m), 9,09 (1 H, d, $J=4$), 9,27 (1 H, d, $J=4$), 10,93 (1H, s).

LCMS: MH^+ = 466,3

Ejemplo 56

2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-N-(piridazin-3-il)benzamida (E56)



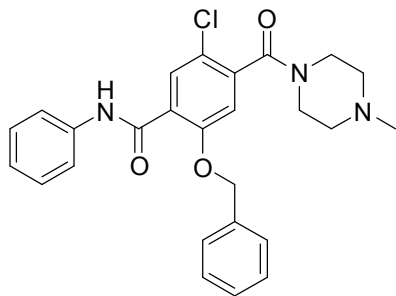
El Ejemplo 56 se puede preparar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 mediante el uso de un material de partida diferente con modificaciones conocidas para un experto en la técnica.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,20 (3H, s), 2,23-2,25 (2 H, m), 2,36-2,41 (2 H, m), 3,11-3,13 (2 H, m), 3,63-3,67 (2 H, m), 5,33 (2 H, s), 7,30-7,35 (4 H, m), 7,49-7,50 (2 H, m), 7,74-7,76 (1 H, m), 7,80(1 H, s), 8,41-8,43 (1 H, m), 9,01-9,03 (1 H, m), 11,28 (1H, s).

LCMS: MH^+ = 466,2

Ejemplo 57

2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-N-fenilbenzamida (E57)



10 El Ejemplo 57 se puede preparar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 mediante el uso de un material de partida diferente con modificaciones conocidas para un experto en la técnica.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,14-3,16 (2 H, m), 3,54-3,56 (2 H, m), 3,66-3,69 (4 H, m), 5,27 (2 H, s), 7,06-7,10 (1 H, m), 7,29-7,38 (6 H, m), 7,51 (2 H, d, $J=4$), 7,58(2 H, d, $J=8$), 7,73 (1H, s), 10,23 (1H, s).

LCMS: MH^+ = 451,2

15 Datos Biológicos

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de LRRK2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por LRRK2. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante el uso de cualquier ensayo adecuado para la determinación de la actividad de un compuesto candidato como inhibidor de LRRK2, así como en tejidos y en modelos *in vivo*.

20 Producción de 6His-Tev-LRRK2 (1326-2527)

Se recibió un cADN de LRRK2 que codificaba los residuos 1326-2527 de la Dundee University (descrito en M. Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 407-417). Este fragmento génico se subclonó en pFB-HTb (Invitrogen) mediante el uso de los sitios de restricción BamHI y NotI. El plásmido de LRRK2 se recombinó en el genoma de baculovirus según el protocolo BAC-to-BAC descrito por Invitrogen. La transfección en células de insecto de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se llevó a cabo mediante el uso de Cellfectin (Invitrogen), según el protocolo del fabricante.

25 Se cultivaron las células Sf9 en medios de cultivo Excell 420 (SAFC Biosciences) a 27°C, 80 rpm en un matraz de agitación hasta un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se cultivaron en un biorreactor de un volumen de trabajo de 100 litros (Applikon) a 27°C, 40% de oxígeno disuelto y una velocidad de agitación de 60-150 rpm hasta que se alcanzó el volumen necesario con una concentración de células de aproximadamente 4×10^6 células/ml. Las células de insecto se infectaron con Baculovirus a una multiplicidad de infección (MOI) de 3. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 48 horas. Las células infectadas se separaron del medio de crecimiento por centrifugación a 2500 g usando una centrífuga continua Viafuge (Carr) a un caudal de 80 litros/hora. El sedimento de células se congeló inmediatamente y se suministró subsiguientemente para su purificación.

35 Se dejó descongelar un sedimento de 100 g en un baño de agua a 27°C con 200 ml de tampón de lisis/tampón A (Tris-HCl 50 mM de pH 8,5, NaCl 300 mM, DTT 1 mM, 10% de glicerol, 1 ml/L de mezcla de inhibidores de proteasas completa de calbiochem y benzonasa (20 ul/300 ml)) antes de homogenizarlo con un aparato Dounce en hielo mediante el uso de 20 recorridos por 100 ml. La suspensión se centrifugó después a 100.000 g durante 90 min, a 4°C.

40 El lisado se decantó del sedimento insoluble y se cargó (a 1,5 ml/min a lo largo de un volumen de ciclo) en una columna hisHP de 5 ml que se había pre-equilibrado con 10 volúmenes de columna de tampón A. La columna se lavó después con 10 volúmenes de columna de tampón A, 10 volúmenes de columna de tampón B (tampón A + NaCl 1 M) y 10 volúmenes de columna de tampón C (tampón A + imidazol 20 mM). La columna se eluyó después con 15 volúmenes de columna de tampón D (tampón A + imidazol 300 mM) recogiendo fracciones de 2,5 ml. Todos los lavados y la elución se llevaron a cabo a 2,5 ml/min.

Las fracciones que se identificó que contenían la proteína de interés mediante SDS-PAGE se mezclaron y se cargaron directamente en una columna de 320 ml SEC Superdex 200pg que se había pre-equilibrado con tampón E (Tris-HCl 50 mM de pH 8,5, NaCl 300 mM, 10% de glicerol, DTT 1 mM). La columna se cargó y se eluyó con 1,2 volúmenes de columna de tampón E a 3 ml/min recogiendo fracciones de 2 ml.

- 5 Se analizó la actividad en las fracciones que se identificó mediante SDS-PAGE que contenían la proteína de interés.

Producción de Biotina-LRRKtido

10 El péptido (biotina-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) se construyó a una escala 0,2 mM mediante el uso de la síntesis de péptidos en fase sólida FMOC en un sintetizador de péptidos automatizado ACT 357 MPS. El péptido bruto resultante se escindió de la resina mediante el uso de una mezcla 95: 2,5: 2,5 de ácido trifluoroacético: triisopropilsilano: agua. El péptido bruto escindido se purificó mediante HPLC en fase inversa, eluyendo con un gradiente del 5-35% de un 0,1% de ácido trifluoroacético/acetronitrilo en un 0,1% de ácido trifluoroacético/agua.

Producción de GST-PS-Moesina (400-577)

15 Se amplificó un fragmento de moesina humana (400-577) mediante PCR con el uso de un clon de cADN de tamaño completo que codificaba la moesina humana (descrito en M. Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 407-417) como molde. El fragmento se subclonó en pGEX6P1 (Amersham) mediante el uso de los sitios de restricción BamHI y XhoI. El plásmido de moesina se transformó en células competentes BL21*(DE3) (Invitrogen) para su expresión.

20 Las células transformadas se cultivaron en medio LB (10 g/L de triptona, 5 g/L de extracto de levadura, 10 g/L de NaCl) a 37°C. Una vez que el cultivo hubo alcanzado una densidad óptica (600 nm) de 0,5, se indujo con IPTG 0,1 mM y se cultivó a 30°C durante 20 h. Las células se recogieron después mediante centrifugación a 4.400 rpm durante 20 min a 4°C, y los sedimentos celulares se almacenaron a -80°C.

25 Se descongelaron 70 g del sedimento celular a temperatura ambiente en 280 ml de tampón de lisis pre-refrigerado (Tris-HCl 50 mM de pH 7,5, 1% de Triton X-100, sacarosa 0,27 M, beta-mercaptoetanol 5 mM, 1 ml/L de mezcla de inhibidores de proteasas completa de Calbiochem, NaCl 500 mM, ortovanadato sódico 1 mM, 2-glicerofosfato sódico 10 mM, NaF 50 mM, pirofosfato sódico 5 mM, 0,1 mg/L de Lisozima) durante 30 minutos con agitación constante. La suspensión se sometió posteriormente a sonicación en un vaso de precipitados pyrex en un baño de agua a un 40% de amplitud durante 5 minutos, mediante el uso de un pulso de 9,9 seg activado/ 9,9 seg desactivado. Tras la sonicación, el lisado se aclaró mediante centrifugación a 100.000 g durante 60 min.

30 Se conectaron cuatro columnas GST-HP de 5 ml en serie y se y pre-equilibraron con 10 volúmenes de columna de Tampón F (Tris / HCl 50 mM de pH 7,5, sacarosa 0,27 M, beta-mercaptoetanol 5 mM, 1 ml/L de inhibidor de proteasas completo de Calbiochem, NaCl 500 mM). El lisado clarificado se cargó en la columna a 1 ml/min. La fracción no absorbida se conservó. La columna se lavó después con 10 volúmenes de columna de Tampón F a 3 ml/min (se conservó la fracción no adsorbida). La columna se eluyó después a 2 ml/min mediante el uso del Tampón G (Tampón F más glutatión reducido 20 mM) recogiendo fracciones de 10 ml. Las fracciones que contenían la proteína de interés se identificaron mediante el uso de SDS-PAGE y se mezclaron.

35 Se pre-equilibró una columna SEC Superdex 200 pg de 500 ml en Tampón H (Tris-HCl 50 mM de pH 6,4, sacarosa 0,27 M, Beta-mercaptoetanol 5 mM, NaCl 150 mM). Las fracciones mezcladas se cargaron en la columna a 2 ml/min. La columna se eluyó después durante 1,2 volúmenes de columna de Tampón H a 2 ml/min, recogiendo fracciones de 2 ml. Las fracciones que contenían la proteína de interés se identificaron mediante SDS-PAGE y se mezclaron y se ensayó la actividad.

40 Se puede analizar *in vitro* la actividad quinasa de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los siguientes ensayos, mediante el uso de los sustratos no naturales *in vitro*, moesina y el Biotina-LRRKtido más largo. La moesina y una versión más corta del péptido se identificaron como sustratos en Jaleel *et al.* (2007, Biochem J, 405: 307-317).

Ensayo del Sustrato LRRK2-Péptido

45 a) Se añaden 100 nl de una dilución en serie 1:4 del compuesto de ensayo con una concentración de ensayo final máxima de 30 μ M a ciertos pocillos en una placa negra de 384 pocillos de volumen bajo. Se usan 100 nl de DMSO en ciertos pocillos como controles.

50 b) Se añaden 3 μ l de disolución de enzima (6His-Tev-LRRK2 (1326-2527) purificada recombinante 80 nM en tampón de ensayo: Hepes 50 mM (pH 7,2), MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, 5% de glicerol, 0,0025% de triton X-100 y DTT 1 mM) a ciertos pocillos. Se añaden 3 μ l de tampón de ensayo en ciertos pocillos como un control de inhibición del 100% (sin enzima).

c) Tras la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 3 μ l de disolución de sustrato (sustrato peptídico de Biotina-LRRKtido 2 μ M y ATP a la K_m en el tampón de ensayo) a cada pocillo. Las placas se incuban después durante otras 1-2 horas a temperatura ambiente (el tiempo de incubación varía dependiendo de la velocidad y la linealidad de la reacción con los diferentes lotes de enzima).

d) Se añaden 6 μ l de disolución de detección (estreptavidina 50 nM SureLight® APC (PerkinElmer), anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con Eu-W1024 4 nM (PerkinElmer), dilución 1:500 (dilución determinada lote a lote) de anticuerpo policlonal Fosfo-Ezrina (Thr567)/Radixina (Thr564)/Moesina (Thr558) (New England Biolabs) y EDTA 60 mM en tampón: Hepes 40 mM (pH 7,2), NaCl 150 mM, 0,03% de BSA) a cada pocillo. Las placas se incuban después durante otras 2 horas a temperatura ambiente antes de leerlas en un lector de placas adecuado (Excitación a 330 nm, emisión a 620 nm (Eu) y 665 nm (APC)). Los datos se analizan mediante el uso del programa informático ActivityBase (IDBS).

Ensayo de Sustrato Proteico Desensibilizado AlphaScreen de LRRK2

a) Se añadieron 100 nl de una dilución en serie 1:4 del compuesto de ensayo con una concentración de ensayo final máxima de 30 μ M a ciertos pocillos en una placa negra de 384 pocillos de volumen bajo. Se usan 100 nl de DMSO en ciertos pocillos como controles.

b) Se añaden 3 μ l de disolución de enzima (6His-Tev-LRRK2 (1326-2527) purificada recombinante 80 nM en tampón de ensayo: Hepes 50 mM (pH 7,2), MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, 5% de glicerol, 0,0025% de triton X-100 y DTT 1 mM) a ciertos pocillos. Se añaden 3 μ l de tampón de ensayo en ciertos pocillos como un control de inhibición del 100% (sin enzima).

c) Tras la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 3 μ l de disolución de sustrato (GST-PS-Moesina (400-577) 200 nM y ATP 2 mM en tampón de ensayo) a cada pocillo. Las placas se incuban después durante 20 minutos a temperatura ambiente.

d) Se añaden 6 μ l de disolución de detección (dilución 1:250 de esferas AlphaLisa Protein A Acceptor (PerkinElmer), dilución 1:64 de esferas AlphaLisa Gluthathione Donor (PerkinElmer) y dilución 1:600 (dilución determinada lote a lote) de anticuerpo policlonal Fosfo-Ezrina (Thr567)/Radixina (Thr564)/Moesina (Thr558) (New England Biolabs) en un tampón: Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 250 mM, EDTA 60 mM, 1% de PEG y 0,01% de Brij 35) a cada pocillo. Las placas se incuban después durante otras 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad antes de leerlas en un lector de placas EnVision™ con módulo AlphaScreen HTS Turbo Option y ajustes de AlphaScreen. Los datos se analizan mediante el uso del programa informático ActivityBase (IDBS).

Datos Farmacológicos

Los Ejemplos 1-13, 14, 17, 18, 20, 22-28 y 31- 57 se analizaron en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y/o el ensayo de sustrato proteico desensibilizado AlphaScreen de LRRK2 o en un ensayo similar descrito anteriormente. Los datos mencionados más adelante representan un valor medio de pCI 50 de los múltiples resultados de los ensayos. Se entiende que los datos ilustrados más adelante pueden tener una variación razonable dependiendo de las condiciones y los procedimientos específicos usados por la persona que lleva a cabo el análisis.

Los compuestos de los ejemplos 1-13, 14, 17, 18, 20, 23-28, y 31- 57 se analizaron en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y exhibieron un pCI50 \geq 5,9. Los compuestos de los ejemplos 1-13, 17, 18, 20, 23, 25-27, 31-33, 37, 39, 41-51 y 53-57 se analizaron en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y exhibieron un pCI50 \geq 7,0. Los compuestos de los ejemplos 2, 5, 6, 9-12, 31, 45, 47, 48 y 53 se analizaron en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y exhibieron un pCI50 \geq 8,0.

El compuesto del ejemplo 22 se ensayó en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y exhibió un pCI50 < 4,6.

Los compuestos de los ejemplos 1-14, 17, 18, 20, 22-29, y 31- 48 y 54-57 se analizaron en el ensayo de sustrato proteico desensibilizado AlphaScreen de LRRK2 y exhibieron un pCI50 \geq 4,6. Los compuestos de los ejemplos 2, 4-7, 9-12, 17, 20, 23, 26, 31- 33, 39, 41, 44, 45, 47, 48 y 55 se analizaron en el ensayo de sustrato proteico AlphaScreen de LRRK2 y exhibieron un pCI50 \geq 6,5.

Los compuestos del ejemplo 49-54 se analizaron en el ensayo de sustrato proteico AlphaScreen de LRRK2 y exhibieron un pCI50 < 4,6.

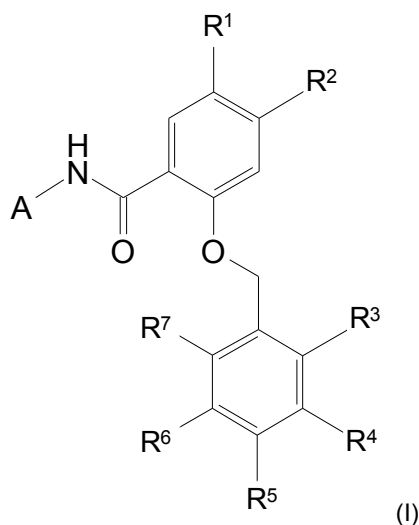
Los compuestos de los ejemplos 2, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 20, 23, 27, 31, 32, 37, 39, 42, 44, 47 y 48 se analizaron en el ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 y en el ensayo de sustrato proteico desensibilizado AlphaScreen de LRRK2. Los valores medios de pCI50 para cada compuesto se indican en la tabla adjunta:

ES 2 524 892 T3

Ejemplo N°	Ensayo de sustrato peptídico de LRRK2 (pCI50)	Ensayo de sustrato proteico desensibilizado AlphaScreen de LRRK2 (pCI50)
2	8	6,6
4	7,8	6,9
7	7,8	6,8
9	8	6,9
10	8,2	7,0
11	8,1	7,3
12	8,0	7,0
13	7,1	6,1
17	7,3	6,8
18	7,9	6,4
20	7,2	6,7
23	7,9	6,7
27	7,3	5,8
31	8,2	7,3
32	7,3	6,7
37	7,4	6,1
39	7,8	6,5
42	7,3	6,3
44	7,5	6,8
47	8,0	6,9
48	8,2	7,8

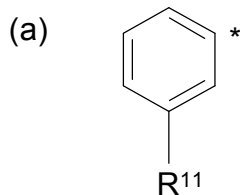
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que:

5 A representa piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o isoxazol-4-ilo o un grupo de fórmula (a) en la que * representa el punto de unión:



10 en la que cuando A representa piridin-3-ilo, el anillo piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro, metoxi o CH₂OH, en la posición 4 con metilo o CH₂OH, o en la posición 5 con fluoro; cuando A representa 1H-pirazol-4-ilo, el anillo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo, y cuando A representa isoxazol-4-ilo, el anillo isoxazolilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo;

R¹ y R² representan independientemente halo, haloalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_nR⁸, -(CO)R⁸, anillo heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de metilo y trifluorometilo;

15 n representa 1, 2 ó 3;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, halo, CN, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;

20 R⁸ representa hidrógeno o -NR⁹R¹⁰; R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halo, hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₂, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halo, metilo y trifluorometilo; y

R¹¹ representa hidrógeno, halo, CN, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, -CH₂CO₂H o -CONHCH₃.

25 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que A representa piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o isoxazol-4-ilo, en el que, cuando A representa piridin-3-ilo, el anillo piridinilo está opcionalmente sustituido en la posición 2 con fluoro, en el que A representa 1H-pirazol-4-ilo, el anillo pirazolilo está opcionalmente sustituido en la posición 1 con metilo y cuando A representa isoxazol-4-ilo, el anillo isoxazolilo está opcionalmente sustituido en la posición 3 con metilo o en la posición 5 con metilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que A representa un grupo de fórmula (a), y R₁₁ es Cl o F.

30 4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ representa 4-morfolinilcarbonilo o 4-morfolinilmetilo.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ representa 4-morfolinilmetilo o 4-morfolinilcarbonilo.
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ representa pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo.
- 5 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ representa 1-piperidinilcarbonilo o 1-piperidinilmetilo.
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ representa 1-pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro.
- 10 9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o fluoro.
10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en los Ejemplos 1-57 o sales de los mismos (entre paréntesis se cita el número del Ejemplo):
- 5-Bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E1)
- 5-Bromo-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E2)
- 15 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E3)
- 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E4)
- 5-Bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E5)
- 5-Bromo-4-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E6)
- 4-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E7)
- 20 4-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E8)
- 4-Bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E9)
- 4-Bromo-5-metil-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E10)
- 5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E11)
- 5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E12)
- 25 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E13)
- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilmetil)-N-4-piridazinilbenzamida (E14)
- 5-Bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E15)
- 5-Bromo-2-[[4-fluorofenil]metil]oxi-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E16)
- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E17)
- 30 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-N-(3-metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E18)
- 5-Bromo-2-[[2,4-difluorofenil]metil]oxi-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E19)
- 2-[[2,4-Difluorofenil]metil]oxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)-N-3-piridinilbenzamida (E20)
- 5-Bromo-2-[[2,4-difluorofenil]metil]oxi-N-(3-metil-4-isoxazolil)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E21)
- 2-[[2,4-Difluorofenil]metil]oxi-N-(3-metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilmetil)benzamida (E22)
- 35 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-3-piridinilbenzamida (E23)
- 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-N-4-piridazinilbenzamida (E24)
- N-(3-Metil-4-isoxazolil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E25)
- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-N-3-piridinilbenzamida (E26)
- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-morfolinilcarbonil)-N-4-piridazinilbenzamida (E27)

- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida (E28)
- 2-[[4-Fluorofenil]metil]oxi]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-4-piridazinilbenzamida (E29)
- 5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-3-piridinilbenzamida (E31)
- N,N*-Dimetil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-[(fenilmetil)oxi]-*N'*-3-piridinil-1,4-bencenodicarboxamida (E32)
- 5 2-(Benciloxi)-4-(morfolinometil)-*N*-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (E33)
- 4-(4-Morfolinilmetil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E34)
- 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-*N*-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E35)
- 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilmetil)-*N*-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E36)
- 4-(4-Morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E37) Ejemplo 38
- 10 4-(4-Morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E38)
- 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-3-piridinil-5-(trifluorometil)benzamida (E39)
- 2-[(Fenilmetil)oxi]-4-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-4-piridazinil-5-(trifluorometil)benzamida (E40)
- 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-3-piridinilbenzamida (E41)
- 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinilbenzamida (E42)
- 15 5-Cloro-4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-*N*-(3-metil-4-isoxazolil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E43)
- 5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-3-piridinilbenzamida (E44)
- 5-Cloro-*N*-(3-clorofenil)-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]benzamida (E45)
- 5-Cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)-2-[(fenilmetil)oxi]-*N*-4-piridazinilbenzamida (E46)
- 2-((4-fluorobencil)oxi)-*N*-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida (E47)
- 20 *N*-(3-clorofenil)-2-((4-fluorobencil)oxi)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida (E48)
- 2-(benciloxi)-*N*-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida (E49)
- 2-(Benciloxi)-*N*-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida, Hidrocloruro (E50)
- 2-(Benciloxi)-*N*-(3-clorofenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolinometil)benzamida, sal de ácido maleico (E51)
- 2-(Benciloxi)-*N*-(3-clorofenil)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzamida (E52)
- 25 2-(Benciloxi)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)benzamida (E53)
- 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-*N*-(piridin-3-il)benzamida (E54)
- 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-*N*-(piridazin-4-il)benzamida (E55)
- 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-*N*-(piridazin-3-il)benzamida (E56)
- 2-(Benciloxi)-5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-*N*-fenilbenzamida (E57)
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.
- 35 13. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson.
14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson.