

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 573**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/435</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/36</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07C 233/88</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07C 255/57</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/61</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/70</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/84</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/54</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 08745136 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2155194**

54 Título: **Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina y métodos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

**06.04.2007 US 910621 P**

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

**24.04.2015**

73 Titular/es:

**NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)  
12780 El Camino Real  
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**BEATON, GRAHAM;  
CHEN, MI;  
COON, TIMOTHY RICHARD;  
EWING, TODD;  
JIANG, WANLONG;  
LOWE, RICHARD;  
MOREE, WILLY;  
HARRIOTT, NICOLE;  
WADE, WARREN;  
ZHAO, LIREN;  
ZHU, YUN-FEI;  
ROWBOTTOM, MARTIN y  
ASHWEEK, NEIL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 573 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

Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina y métodos relacionados con los mismos

## Antecedentes de la invención

## Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere en general a los antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y a los métodos de tratamiento de trastornos por administración de tales antagonistas a un animal de sangre caliente con necesidad del mismo.

## Descripción de la técnica relacionada

- 10 La hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), es un decapeptido (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) que juega un papel importante en la reproducción humana. GnRH es liberada desde el hipotálamo y actúa sobre la glándula pituitaria para estimular la biosíntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). LH liberada por la glándula pituitaria es responsable de la regulación de la producción de esteroides gonadales, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la FSH regula la espermatogénesis en los hombres y el desarrollo folicular en las mujeres.

- 15 Debido a su importancia biológica, los antagonistas y agonistas sintéticos de GnRH han sido el foco de una atención considerable, particularmente en el contexto del cáncer de próstata, cáncer de mama, endometriosis, leiomioma uterino (fibroides), cáncer de ovario, hiperplasia prostática, terapia reproductiva asistida, y pubertad precoz (The Lancet 358:1793-1803, 2001; Mol Cell Endo 166: 9-14, 2000). Por ejemplo, los agonistas peptídicos de la GnRH, tales como la leuprorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt), se han utilizado para tratar tales trastornos. Tales agonistas parecen funcionar uniéndose al receptor de GnRH en las gonadotropinas pituitarias, induciendo de este modo la síntesis y liberación de las gonadotropinas. La administración crónica de agonistas de la GnRH agota las gonadotropinas y posteriormente regula a la baja el receptor, dando como resultado la supresión de hormonas esteroideas después de algún periodo de tiempo (por ejemplo, del orden de 2-3 semanas después de la iniciación de la administración crónica).

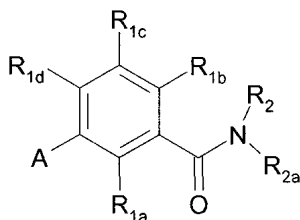
- 20 Por el contrario, los antagonistas de GnRH se cree que suprimen las gonadotropinas desde el inicio, y por lo tanto han recibido la mayor atención en los últimos dos decenios. Hasta la fecha, algunos de los principales obstáculos para el uso clínico de tales antagonistas han sido su biodisponibilidad relativamente baja y los efectos secundarios adversos causados por la liberación de histamina. Sin embargo, se han descrito varios antagonistas peptídicos con propiedades de baja liberación de histamina, aunque todavía deben ser administrados a través de vías de liberación sostenida (tales como inyección subcutánea o pulverización intranasal) debido a su limitada biodisponibilidad.

- 25 En vista de las limitaciones asociadas con los antagonistas peptídicos de la GnRH, se han propuesto una serie de compuestos no peptídicos. Publicado recientemente solicitudes PCT que revelan compuestos y su uso como antagonistas de GnRH incluyen los documentos de patente internacional WO 00/69859, WO 01/29044, WO 01/55119, WO 03/013528, WO 03/011870, WO 03/011841, WO 03/011839, WO 03/011293, WO 05/007164, WO 05/007165 y WO 05/007633, WO 2006/083005 y el documento de patente europea EP 1657238A.

- 30 Si bien se han hecho en este campo importantes avances, sigue habiendo una necesidad en la técnica de antagonistas eficaces del receptor de GnRH de molécula pequeña. También hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan tales antagonistas del receptor de GnRH, así como métodos relacionados con el uso de los mismos para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con las hormonas sexuales. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

## Breve resumen

- 35 En resumen, esta invención se refiere en general a antagonistas del receptor de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), así como a métodos para su preparación y uso, y a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos. Más específicamente, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención son compuestos que tienen la estructura general siguiente (I):



(I)

incluyendo sus estereoisómeros, ésteres, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$ ,  $R_{1d}$ ,  $R_2$ ,  $R_{2a}$ , y  $A$  son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

5 Los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención pueden tener utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, y se pueden usar para tratar una variedad de condiciones relacionadas con la hormonas sexuales, tanto en hombres como en mujeres, así como en un mamífero en general (también denominados en este documento como un "sujeto"). Por ejemplo, dichas aplicaciones terapéuticas incluyen la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad ovárica policística, dismenorrea, dispareunia, menorragia, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica, induración, trastornos generales del ciclo menstrual, insuficiencia ovárica prematura debido a la quimioterapia o la menopausia precoz, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas gonadotróficos hipofisarios, adenomiosis, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), la anticoncepción y la infertilidad (por ejemplo, terapia reproductiva asistida tal como la fertilización in vitro). Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles como un adjunto al tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento y de la baja estatura, y para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. Los compuestos también pueden ser útiles en combinación con los andrógenos, estrógenos, progesteronas, antiestrógenos, antiprogéstágenos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-II, inhibidores de la renina, bifosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o prevención de trastornos del calcio, fosfato y metabolismo óseo, inhibidores de la aromatasa, analgésicos tales como los medicamentos no esteroideos anti-inflamatorios (AINES), otros inhibidores de la COX, y agentes anti-NGF.

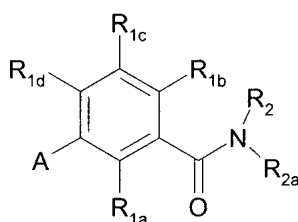
10 Los métodos de esta invención incluyen la administración de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de GnRH, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica, a un mamífero en necesidad del mismo. Así, en todavía una realización adicional, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas del receptor de GnRH de esta invención en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, varias referencias se exponen en el presente documento que describen en más detalle cierta información anterior, los procedimientos, compuestos y/o composiciones.

### 30 Descripción detallada de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere en general a compuestos útiles como antagonistas del receptor de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH).

Los compuestos de esta invención tienen la siguiente estructura (I):



(I)

y estereoisómeros, ésteres, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

40  $A$  es piridilo, fenilo, quinolinilo, o tienopirimidinilo, en donde el piridilo, fenilo, quinolinilo o tienopirimidinilo están sustituidos con de 0-5  $R_4$ ;

$R_{1a}$  es H, halógeno, alquilo $C_{1-4}$ , alcoxi o trifluorometilo;

$R_{1b}$  y  $R_{1c}$  son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidroxilo, haloalquilo $C_{1-4}$ , -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ , -O-alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ , -alquilo $C_{1-6}$ -O-alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ , -NR $_7$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ , -O-S(O) $_m$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ ;

$R_{1d}$  es Cl, F, metilo o CF $_3$ ;

45  $R_2$  es -alquilo $C_{1-4}$ -( $R_5$ ) $_p$ ;

R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, heteroarilo sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, arilo-alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub> o heteroarilo-alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, en donde el heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático de 5-10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S;

5 R<sub>3</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, ciano, halo-alquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo-C<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquilo-C<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquilo-C<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>;

R<sub>4</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, hidroxil, ciano, tioalquiloC<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

10 R<sub>5</sub> en cada aparición es independientemente H, hidroxil, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)O-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, -O-heterociclo, o heterociclo en el que dicho heterociclo y dicho -O-heterociclo están sustituidos con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxil, oxo, tio, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub> y -COOH;

15 R<sub>6</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>-O-C(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, o alquiloC<sub>1-4</sub>-O-C(O)-O-alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sub>7</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxil, o heterociclo donde dicho heterociclo está sustituido con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxil, ceto, -NH<sub>2</sub> y -COOH;

R<sub>8</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)-haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-haloalquiloC<sub>1-4</sub> o -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>;

20 R<sub>9</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, o -C(O)alquiloC<sub>1-4</sub>; en donde el heterociclo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico policíclico de 7-17 miembros que es saturado, insaturado, o aromático y que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

m es de 0-2; y

p en cada aparición es independientemente de 1-3.

25 Como se usa en el presente documento, los términos anteriores tienen el siguiente significado:

"Alquilo" significa un hidrocarburo alifático saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquiloC<sub>1-4</sub>" tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 1 a 4 átomos de carbono mientras que el término "alquiloC<sub>1-6</sub>" tiene el mismo significado que alquilo pero contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, y similares. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Alquilos cíclicos, también conocidos como "anillos homocíclicos", incluyen anillos di- y poli-homocíclicos como decalina y adamantilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados como "alquilenilo" o "alquinilo", respectivamente). Alquilenilos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, y similares; mientras que alquinilos representativos de cadena lineal y ramificada incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo, y similares.

"Ariilo" significa un resto carbocíclico aromático tal como fenilo o naftilo.

"Ariilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado con un resto ariilo, tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo, y similares.

45 "Heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo ambos sistemas de anillos mono- y bi-cíclicos. Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

"Heteroarilalquilo" significa un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado con un resto heteroarilo, tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, y similares.

"Heterociclo" (también denominado en el presente documento como un "anillo de heterociclo") significa un anillo de 5 a 7 miembros monocíclico, o de 7 a 14 miembros policíclico, el anillo de heterociclo que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están fusionados a un anillo de benceno así como anillos tricíclicos (y superiores) heterocíclicos. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definió anteriormente. Por lo tanto, además de los heteroarilos aromáticos enumerados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no están limitados a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperizinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, y similares.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un halógeno, tal como trifluorometilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, típicamente flúor o cloro.

"Hidroxi" significa -OH.

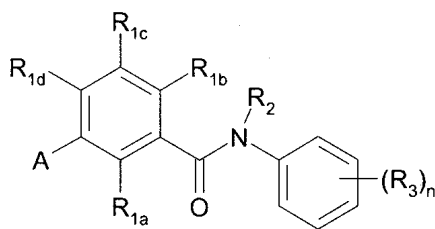
"Oxo" significa un oxígeno unido a un carbono mediante un doble enlace (o sea C=O).

"Tio" significa un azufre unido por doble enlace a un carbono (o sea C=S).

"Alcoxi" significa un resto alquilo unido a través de un puente de oxígeno (o sea, -O-alquilo) e incluye grupos tales como metoxi y etoxi.

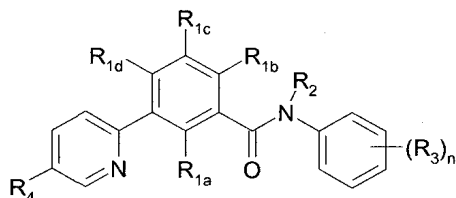
"Alquiltio" significa un resto alquilo unido a través de un puente de azufre (o sea, -S-alquilo) e incluye grupos tales como metiltio y etiltio.

En una realización de la presente invención,  $R_{2a}$  es un fenilo sustituido con  $n$  grupos  $R_3$ , como se muestra en la estructura (Ia):

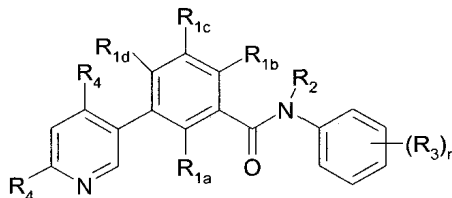


(Ia)

En realizaciones de la presente invención,  $A$  de la estructura (I) puede ser 2-piridilo sustituido con un  $R_4$  y el grupo  $R_{2a}$  es fenilo sustituido con  $n$  grupos  $R_3$ , como se muestra en la estructura (II) y 3-piridilo sustituido en las posiciones 4 y 6 con  $R_4$  y  $R_{2a}$  es fenilo sustituido con  $n$  grupos  $R_3$ , como se muestra en la estructura (III).

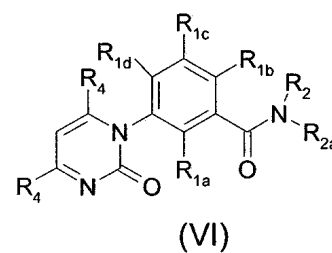
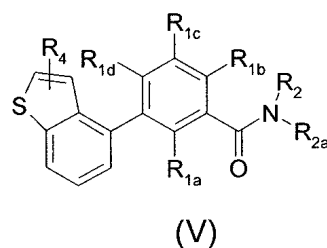
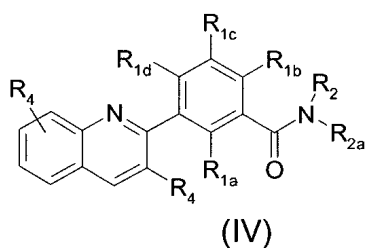


(II)

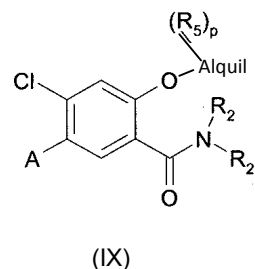
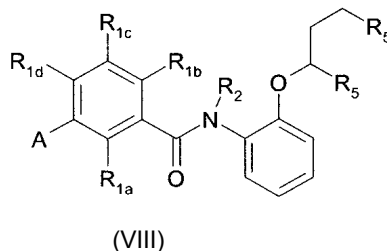
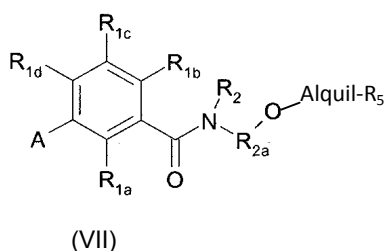


(III)

En una realización,  $A$  de la estructura (I) es quinolin-2-ilo que puede estar sustituido con dos  $R_4$  como se muestra en la estructura (IV), tienopirimidinilo tal como tieno [2,3-d]pirimidin-4-ilo como se muestra en la estructura (V), o 2-oxo-pirimidinilo como se muestra en la estructura (VI).



- 5 En una realización,  $R_{2a}$  de la estructura (I) está sustituido con  $R_3$ , en donde  $R_3$  es  $-O$ -alquil $C_{1-4}$ -( $R_5$ ) $_p$ , como se muestra en la estructura (VII). La estructura (VIII) muestra que  $R_{2a}$  de la estructura (I) es fenilo,  $n$  es 1, y  $R_3$  es  $-O$ -alquil-( $R_5$ ) $_p$  en donde el alquil es de 3 átomos de carbono y  $p$  es 2. Los dos  $R_5$  pueden ser iguales o diferentes. La estructura (IX) muestra una realización de la estructura (I) donde  $R_{1a}$  y  $R_{1c}$  son H,  $R_{1d}$  es Cl, y  $R_{1b}$  es ( $-O$ -alquil- $R_5$ ) $_p$ .



- En una realización, A de la estructura (I) es 2-piridilo sustituido con de 0-4 grupos  $R_4$ .
- En una realización, A de la estructura (I) es 2-piridilo sustituido con dos grupos  $R_4$  en las posiciones 3 y 5.
- 10 En una realización, A de la estructura (I) es 3-piridilo sustituido con de 0-4 grupos  $R_4$ .
- En una realización, A de la estructura (I) es 3-piridilo sustituido con 2 grupos  $R_4$  en las posiciones 4 y 6.
- En una realización adicional, A de la estructura (I) es 4-ciano-6-trifluorometilpiridin-3-ilo.
- En una realización, A de la estructura (I) es 3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-ilo.
- En una realización, A de la estructura (I) es 3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-ilo.
- 15 En una realización, A de la estructura (I) es 3-ciano-[1,5]naftiridin-2-ilo.
- En una realización, A de la estructura (I) es fenilo sustituido con de 0-4 grupos  $R_4$ .
- En una realización,  $R_4$  se selecciona de halógeno, haloalquilo, alquilo y ciano.
- En una realización, A está sustituido con 2 grupos  $R_4$  en los que cada  $R_4$  se selecciona independientemente entre ciano halógeno y trifluorometilo.
- 20  $R_{1a}$  y  $R_{1c}$ , en una realización, son ambos H.
- En una realización,  $R_{1d}$  es Cl, F,  $CF_3$  o metilo.
- En una realización,  $R_{1d}$  es Cl.
- En una realización,  $R_{1b}$  es H, hidroxilo,  $-alquiloC_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ , o  $-O$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ .
- En una realización,  $R_{1b}$  es H, hidroxilo, o  $-O$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde  $R_5$  en cada aparición es H.
- 25 En una realización,  $R_{1b}$  es  $-O$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$ .
- En una realización,  $R_{1b}$  es  $-OC$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde alquilo $C_{1-6}$  es  $-alquiloC_{2-4}$ .
- En una realización,  $R_{1b}$  es  $-OC$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde alquilo $C_{1-6}$  es  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ .
- En una realización,  $R_{1b}$  es  $-O$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde  $R_5$  es hidroxilo o  $COOH$ .
- En una realización,  $R_{1b}$  es  $-O$ -alquilo $C_{1-6}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde  $R_5$  es H y  $p$  es 1.
- 30 En una realización,  $R_2$  es  $-alquilo C_{1-4}$ -( $R_5$ ) $_p$  donde  $R_5$  en cada aparición es H.

En una realización, R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>, heteroarilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>, arilalquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>, o heteroaril-alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>.

En una realización, R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub> o heteroarilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>.

- 5 En una realización, R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, ciano, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

En una realización, R<sub>2a</sub> es un heteroarilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, ciano, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

- 10 En una realización, R<sub>2a</sub> es piridilo sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, ciano, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

- 15 En una realización, R<sub>2a</sub> es un benzooxazol, o bencimidazol, o benzotiazol sustituido con de 0-4 grupos R<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, ciano, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

En una realización, R<sub>3</sub> es halógeno, ciano, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, o heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

En una realización, R<sub>3</sub> es halógeno, ciano, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, o heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.

- 20 En una realización, R<sub>3</sub>, en una aparición, es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde R<sub>5</sub> es H, hidroxil, -COOH o un heterociclo donde dicho heterociclo está sustituido con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxil, oxo, tio, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-4</sub> y -COOH.

En una realización, R<sub>3</sub>, en una aparición, es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde R<sub>5</sub> es OH o -COOH.

En una realización, R<sub>3</sub>, en una aparición es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> donde alquiloC<sub>1-6</sub> es -alquiloC<sub>2-3</sub>.

En una realización, R<sub>3</sub>, en una aparición es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde -alquiloC<sub>1-6</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

- 25 En una realización, uno de R<sub>1b</sub> y R<sub>3</sub> es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde R<sub>5</sub> es OH, -COOR<sub>6</sub> o heterociclo donde dicho heterociclo está sustituido con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxil, oxo, tio, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-4</sub> y -COOH.

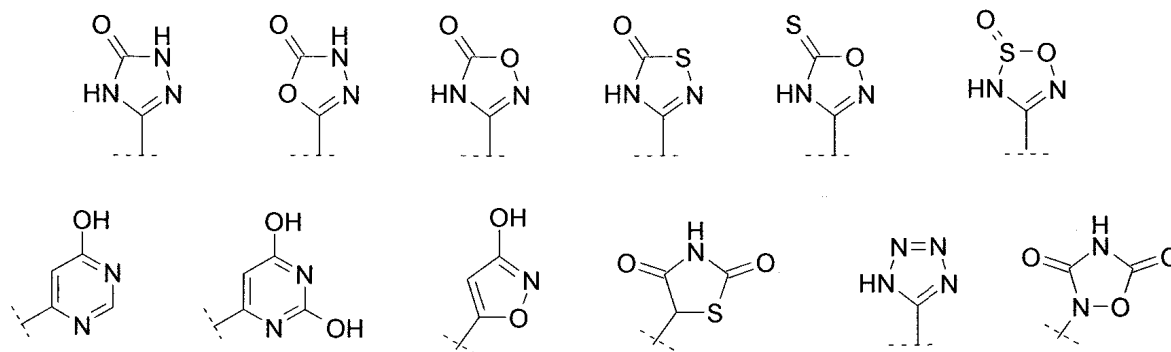
En una realización, uno de R<sub>1b</sub> y R<sub>3</sub> es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde R<sub>5</sub> es OH o -COOH.

En una realización, R<sub>1b</sub> es -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, donde R<sub>5</sub> es OH o -COOH; y R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 1-4 grupos R<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, metoxil, metilo, o CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>.

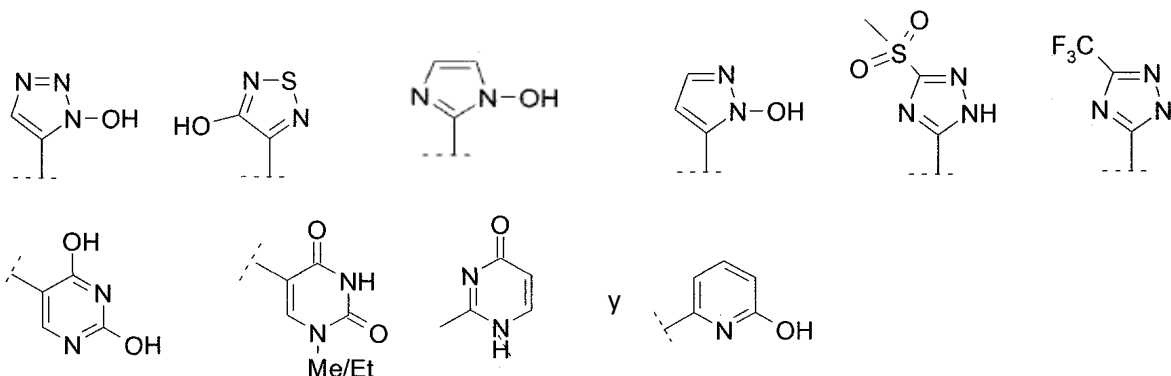
- 30 En una realización, R<sub>1b</sub> es hidrógeno y R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 1-2 grupos R<sub>3</sub> donde un R<sub>3</sub> se selecciona de O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> y otro R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, metoxil, o metilo.

En una realización, R<sub>1b</sub> es -O-CH<sub>3</sub> y R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 1-2 grupos R<sub>3</sub>, donde un R<sub>3</sub> se selecciona de O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> y otro R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, metoxil, o metilo.

En una realización, R<sub>5</sub> es heterociclo y puede ser:



35



Los compuestos representativos de la presente invención incluyen:

- 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metanosulfonyl-fenil)-N-metil-benzamida;
- 5 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida;
- Ácido-4-((2-[[4-cloro-3-(3-ciano-6-fluoro-quinolin-2-il)benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico;
- 10 éster etílico del ácido 2-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-3-metil-fenoxi)-acético;
- ácido 3-((5-cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino]-3-metil-fenoxi)-propiónico;
- éster metílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino]-3-metoxi-fenil)-butírico;
- ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino]-3-metoxi-fenil)-butírico;
- 15 ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino]-3-metoxi-fenil)-butírico;
- 4-cloro-2-(3-dimetilamino-propoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-5-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzamida;
- éster etílico del ácido 4-[5-cloro-2-((2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil)-4-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;
- ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil)-fenoxi]-butírico;
- 20 ácido 3-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil)-fenoxi]-propiónico;
- ácido [5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil)-fenoxi]-acético;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-hidroxi-etoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 25 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propil)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propil)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida;
- ácido 3-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil)-fenil]-propiónico;
- ácido 3-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil)-fenil]-propiónico;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-hidroxi-etilsulfanil)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 30 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-hidroxi-etilsulfanil)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida;
- ácido [5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil)-fenilsulfanil]-acético;
- ácido [5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-((2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil)-fenilsulfanil]-acético;



- 4-cloro-5-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-(2-hidroxi-etoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-(2-hidroxi-etoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida;
- 5 ácido 4-{5-cloro-4-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico;
- ácido 4-{5-cloro-4-(4,6-diciano-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico;
- ácido [5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-acético;
- ácido 3-[5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-propiónico;
- ácido 4-[5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;
- 10 ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-prop-1-inil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- ácido 4-((2-[[4-cloro-3-(4-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico;
- ácido 4-((2-[[4-cloro-3-(4-prop-1-inil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico;
- ácido 4-((2-[[4-cloro-3-(4-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4,6-diciano-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- 15 ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenilamino)-propiónico;
- ácido 4-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenilamino)-butírico;
- éster 1-isopropoxicarboniloxietílico del ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- 20 ácido 3-((2-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-3-fluoro-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-3-fluoro-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((3-cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)propiónico;
- ácido 3-((3-cloro-2-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- 25 ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino]-3-ciano-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-(2-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-3-ciano-fenoxi)-propiónico;
- 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-fluoro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1, 3, 4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-N-metil-benzamida;
- 30 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-fluoro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metilbenzamida;
- 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 35 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida;

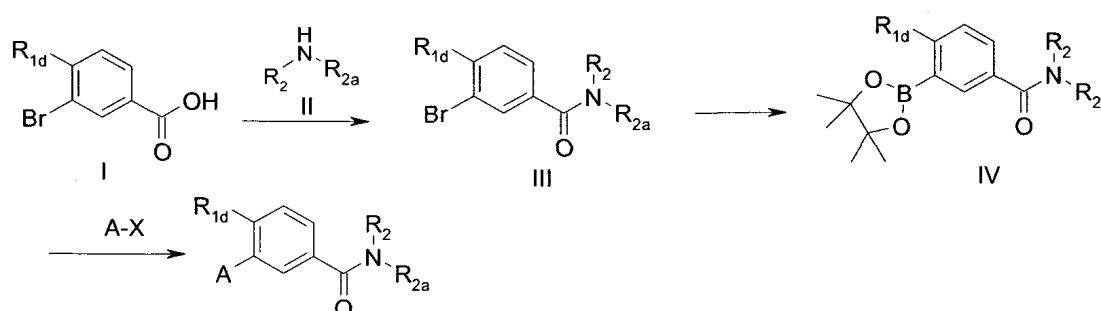
- 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida;
- 5 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-fluoro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-fluoro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 10 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil benzamida;
- 15 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida;
- 4-cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]fenil}-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- ácido 4-[5-cloro-2-[(2-cloro-6-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il-fenoxi)-butírico;
- ácido 4-[5-cloro-2-[(2-ciano-6-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)fenoxi]-butírico;
- 20 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida;
- 4-cloro-N-(2-cloro-6-metoxi-fenil)-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida;
- ácido 4-{5-cloro-4-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico;
- 25 ácido 4-{5-cloro-4-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico;
- ácido 4-[5-cloro-2-[(2-cloro-6-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il-fenoxi)-butírico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-5-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-3-fluoro-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((3-cloro-2-[[4-cloro-5-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- 30 ácido 3-((2-[[4-cloro-5-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluorometil-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- éster metílico del ácido 2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-3-fluoro-benzoico;
- éster etílico del ácido 2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-3-fluoro-benzoico;
- éster metílico del ácido 3-cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino-benzoico;
- 35 éster etílico del ácido 3-cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino benzoico;
- ácido 3-((2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico;
- ácido 2-amino-3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico;
- ácido (7-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-benzooxazol-2-il)-acético;
- ácido (7-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]metil-amino]-benzooxazol-2-il)-acético;
- 40 ácido 3-((7-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-benzooxazol-2-il)-propiónico;
- ácido 3-((7-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino]-benzooxazol-2-il)-propiónico;

ácido 3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-2-hidroxi-propiónico;  
 ácido 2-amino-3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-propiónico;y  
 ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-3-hidroxi-butírico.

La lista de compuestos representativos anterior también pretende incluir sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados.

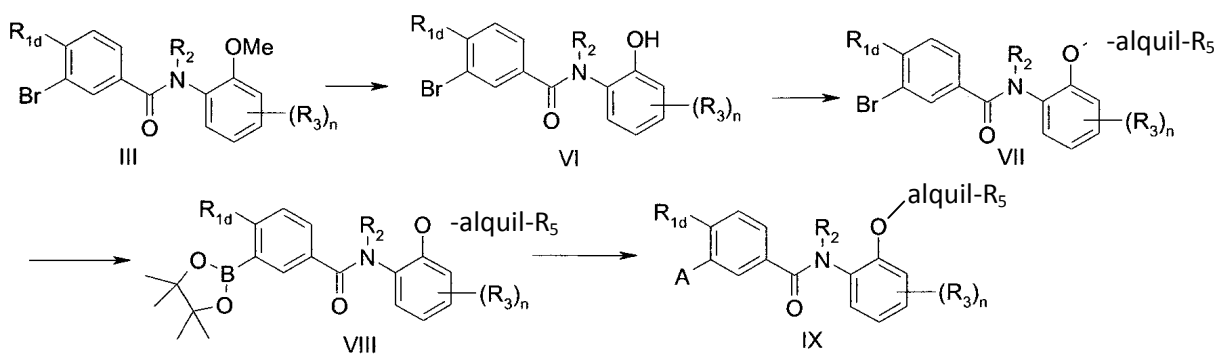
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los métodos descritos con más detalle en los Ejemplos. En general, los compuestos de estructura (I) anterior se pueden preparar por los siguientes esquemas de reacción, en donde todos los sustituyentes son como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



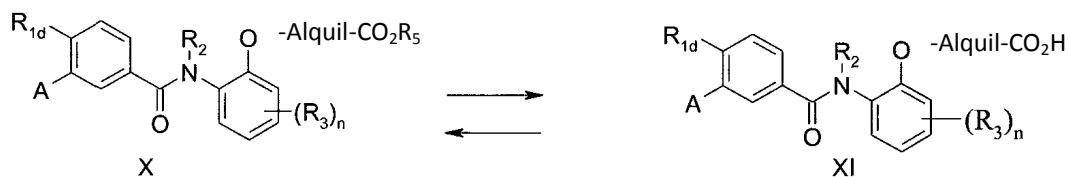
Un ácido 3-bromobenzoico (I) se convierte en el correspondiente cloruro de acilo, a continuación, se acopla con  $\text{HN}(\text{R}_2)\text{R}_{2a}$  (II) para formar la amida (III). Alternativamente, (III) se pueden preparar por una reacción de acoplamiento de (I) con (II) en presencia de un reactivo de activación tal como HBTU. Cuando  $\text{R}_2$  de (II) es un hidrógeno, la etapa de N-alkilación adicional puede llevarse a cabo en DMF con una base fuerte tal como hidruro sódico y  $\text{R}_2\text{X}$  ( $\text{X}=\text{Br}$ , I). Entonces (III) se transforma en el éster borónico (IV) a través de una reacción catalizada de catalizador de paladio (0). Reacción de Suzuki de (IV) con un haluro de arilo o heteroarilo (AX) adecuado produce el producto deseado (V). Ejemplos de grupos arilo o heteroarilo adecuados se describen, para A en el Esquema 1.

Esquema 2



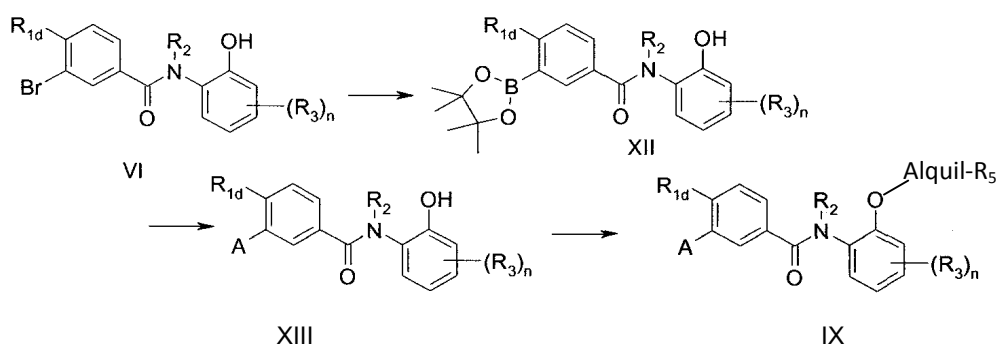
Además los compuestos de la presente invención se preparan a partir de una modificación de la química descrita en el Esquema 1. De acuerdo con el Esquema 2, la amida (III) donde uno de los  $\text{R}_3$  es metoxi se puede preparar según el esquema 1. La desalquilación del grupo metoxifenilo genera fenol (VI). La alquilación mediante bromoalcanos sustituidos ( $\text{Br-alkil-R}_5$ ), que incluye por ejemplo ésteres de bromo-alkilo ( $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$ ) da éteres sustituidos (VII). Este producto intermedio se convierte a su vez en el éster borónico (VIII) a través de una reacción catalizada por paladio (0). La posterior reacción de Suzuki (VIII) con un haluro de arilo o heteroarilo adecuado produce (IX). Alternativamente, un ácido borónico de arilo o heteroarilo apropiado pueden acoplarse con (VII) bajo condiciones de Suzuki para proporcionar (IX).

Esquema 3



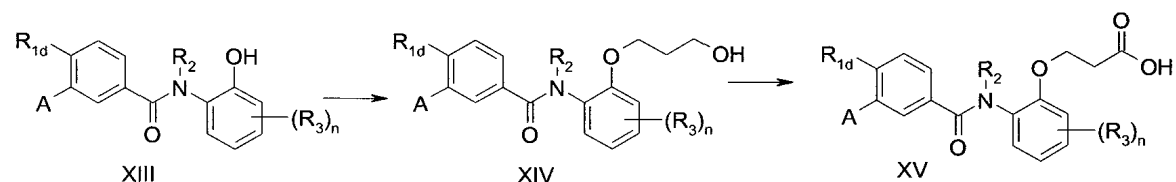
5 En el caso en el que el sustituyente  $R_5$  está representado por un éster de ácido carboxílico (X), la desprotección del éster usando condiciones ácidas o básicas se utiliza para producir el ácido carboxílico libre (XI) como se representa en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula general (X) pueden ser preparados por el contrario por esterificación de ácidos (XI) según se requiera.

Esquema 4



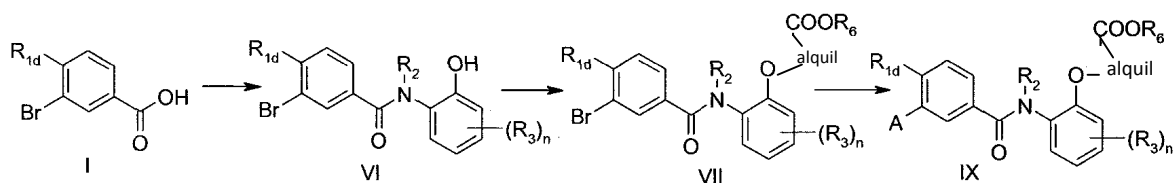
10 Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (IX) también se pueden preparar a partir del fenol (VI). Como se muestra en el Esquema 4, la reacción del paladio (0) se lleva a cabo primero para generar el éster de boro (XII). Este producto intermedio es a su vez sometido a condiciones de Suzuki con varios bromuros de arilo para producir los fenoles (XIII). Posteriormente la alquilación del grupo fenólico proporciona compuestos de la estructura general (IX).

15 Esquema 5



Una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (IX) se describe en el Esquema 5. En este caso, el fenol (XIII) se alquila con 3-bromopropanol para dar (XIV). La oxidación del alcohol conduce al ácido carboxílico (XV).

Esquema 6

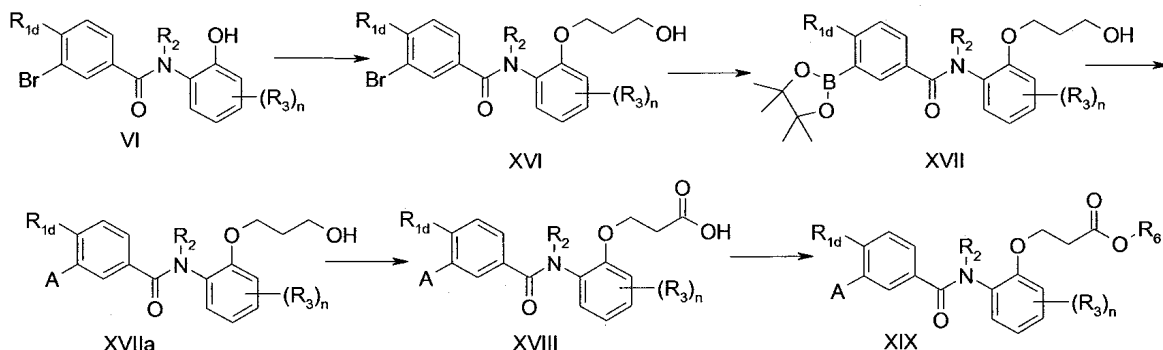


20 Alternativamente, (VI) puede obtenerse por reacción del cloruro de acilo, generado in situ a partir del ácido (I), con una hidroxianilina N-sustituida tal como se describe en el Esquema 6. El compuesto intermedio (VI) se alquila con el correspondiente bromuro de alquilo sustituido tal como el éster de bromoalquilo (alquilo-Br-COOR<sub>6</sub>) para dar el éter (VII), que puede ser elaborado a compuestos de la fórmula (IX) como se describió previamente en el Esquema 2. En el Esquema 6, la amida (VI) o bien puede prepararse como se describe o sintetizarse a partir de un 2-aminocresol adecuadamente sustituido ( $R_2=H$ ). La alquilación del nitrógeno de la amida se puede realizar en una etapa posterior en la secuencia de reacción. Típicamente, para el caso en que el grupo  $R_2$  es un hidrógeno, el paso de N-alquilación

25

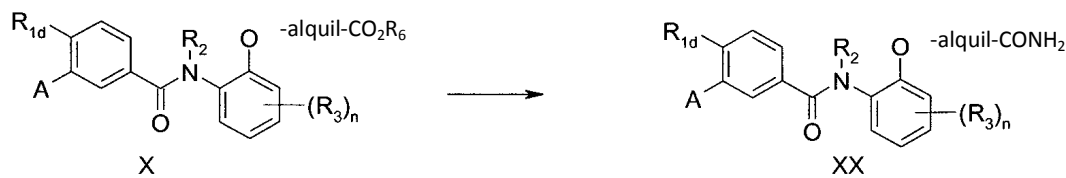
adicional se lleva a cabo en DMF con una base fuerte tal como hidruro sódico y  $R_2X$  ( $X = Br, I$ ) en el producto intermedio (VII) antes de completar los pasos adicionales en la secuencia de reacción.

Esquema 7



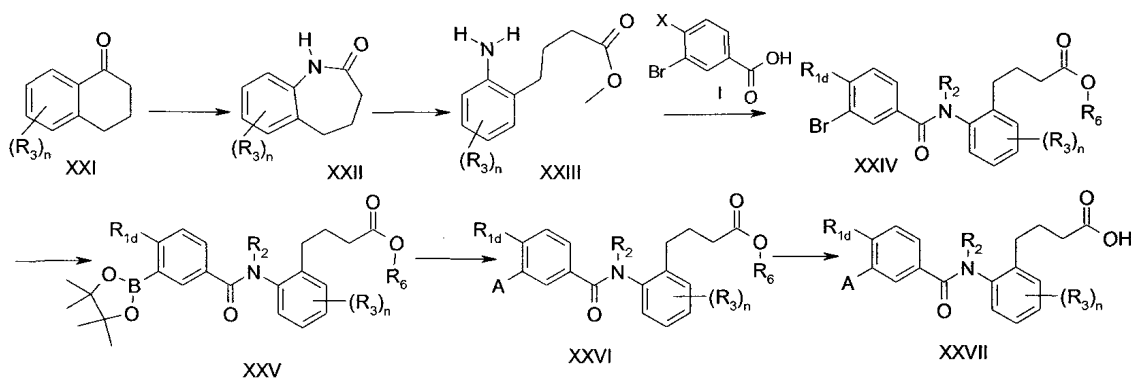
- 5 El fenol intermedio (VI) se alquila con 3-bromopropanol. El bromuro intermedio (XVI) se convierte en el éster borónico correspondiente (XVII). Reacción de Suzuki con el haluro de arilo o heteroarilo de arilo apropiado da el alcohol (XVIIa). Este derivado puede luego ser oxidado para dar el ácido (XVIII). Opcionalmente, el ácido puede convertirse en su éster de alquilo (XIX) directamente a partir del ácido.

Esquema 8



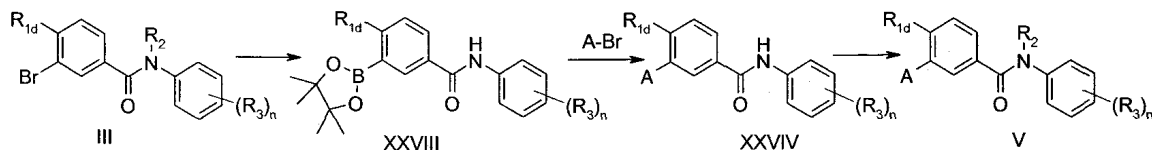
- 10 En una elaboración adicional del Esquema 3, ésteres (donde  $R_6$  es, por ejemplo, metilo o etilo) se pueden someter a aminólisis para dar la amida XX.

Esquema 9



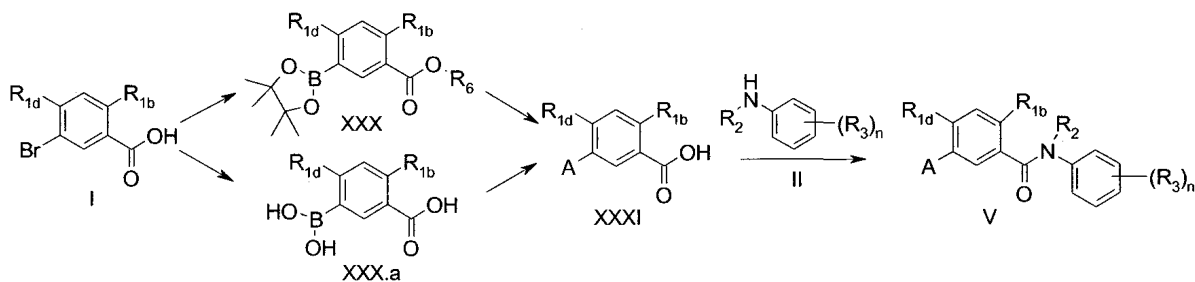
- 15  $\alpha$ -tetralona (XXI) se convierte en la lactama correspondiente (XXII) y se abre después para formar el éster metílico de anilina (XXIII). Esta anilina se acopla al cloruro de benzoilo formado a partir del ácido (I, véase también el Esquema 1) para generar la amida (XXIV,  $R_2 = H$ ). Un paso de N-alquilación posterior se lleva a cabo en DMF con una base fuerte tal como hidruro sódico y  $R_2X$  ( $X = Br, I$ ) para dar el totalmente sustituido (XXIV,  $R_2$ =alquilo,  $R_6$ =metilo). El bromuro de (XXIV) se transforma entonces en el éster borónico (XXV) a través de una reacción catalizada por el catalizador de paladio (0). La reacción de Suzuki con un haluro de arilo o heteroarilo de arilo adecuado produce el éster (XXVI). El éster se puede convertir en el ácido (XXVII) según sea necesario. En casos en que el grupo "A" introducido sea sensible a las condiciones de desprotección necesarias para eliminar el éster de metilo, la sustitución del éster  $R_6$  se puede cambiar cuando sea necesario. A este respecto, el éster (XXIV) se desprotege primero bajo condiciones de hidrólisis básica antes de volver a la esterificación con un alcohol adecuado (ejemplificada por  $R_6$ =terc-butilo). Los pasos finales en el Esquema 9 se mantienen constantes para los dos productos intermedios.
- 20
- 25

Esquema 10



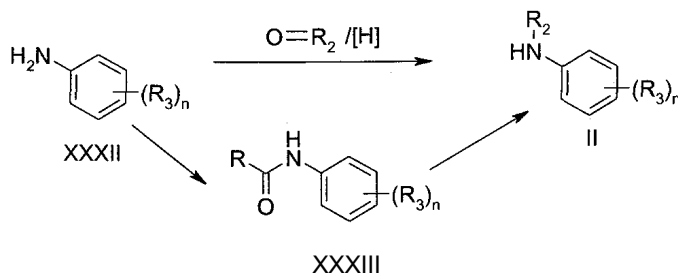
5 En una variación del esquema 1, la alquilación del nitrógeno de la amida se puede retrasar para facilitar la diversificación de la sustitución en esta posición. Por lo tanto, como se describe en el Esquema 10, la amida (III) se puede convertir primero en el éster de boro (XXVIII) y luego en el intermedio (XIV) a través del protocolo de Suzuki. La alquilación del nitrógeno de la amida se efectúa por reacción con un reactivo electrófilo adecuado en presencia de una base fuerte para dar el producto totalmente sustituido (V)

Esquema 11



10 En una modificación del Esquema 1, las reacciones de acoplamiento de paladio se pueden realizar antes en la secuencia de reacción. Así, el ácido benzoico (I) se transforma primero en su éster carboxílico y luego se convierte en el éster de boro (XXX). Este intermedio se somete a condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto (XXXI) después de la hidrólisis del éster. Alternativamente, el producto disponible comercialmente (XXX.a) puede ser usado para producir XXXI en un solo paso a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki. El  
15 ácido (XXXI) se activa como el cloruro de ácido in situ y se acopla con anilinas de estructura general (II) para obtener las amidas (V). Cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, puede llevarse a cabo un paso de N-alkilación subsiguiente en DMF con una base fuerte tal como hidruro sódico y R<sub>2</sub>X (X = Br, I) para dar (V).

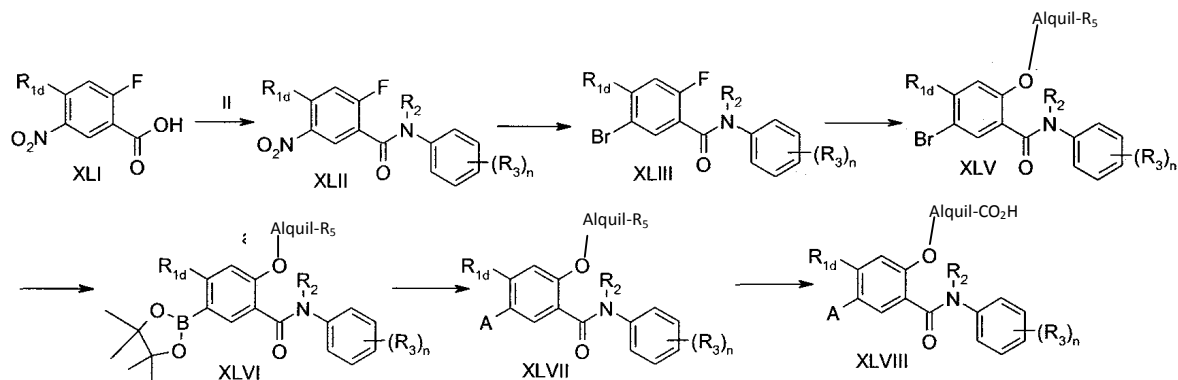
Esquema 12



20 La síntesis de la anilina apropiadamente sustituida (II) puede llevarse a cabo directamente por aminación reductora de la anilina primaria (XXXII) con un equivalente de carbonilo tal como aldehído, cetona o cetal sustituido, o a través de una ruta de dos etapas que implica la acilación directa. En este caso, el intermedio (XXXIII, R es H, alquilo o alquilo sustituido) se reduce con, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio para generar el producto deseado.

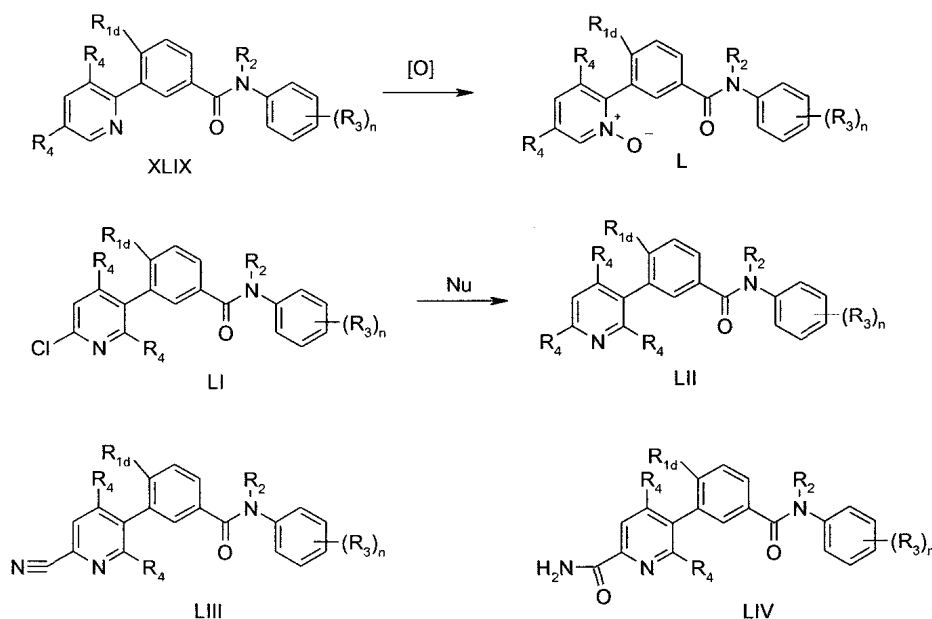
25

Esquema 13



El ácido 2-fluoro-3-nitro-benzoico sustituido en 4 (XLI) se convierte en el correspondiente cloruro de acilo y se acopla con una anilina sustituida (II) para formar la amida (XLII). Alternativamente, (XLII) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento de (XLI) con (II) en presencia de un reactivo de activación tal como HBTU. Cuando el grupo R<sub>2</sub> de (II) es hidrógeno, una N-alkilación adicional utilizando un haluro de alquilo [R<sub>2</sub>X (X = Br, I)] se lleva a cabo bajo condiciones tales como en DMF con una base fuerte tal como hidruro de sodio. (XLII) se transforma entonces en el bromuro (XLIII) por reducción inicial de la función nitro seguido de una diazotación de la anilina en presencia de bromuro de cobre (II). (XLV) se puede preparar de varias maneras, incluyendo la sustitución del grupo flúor de (XLIII) mediante el uso de un alcohol apropiadamente sustituido directamente para insertar la cadena lateral de alquilo. Alternativamente, la sustitución se lleva a cabo con metóxido de sodio para generar el derivado metoxi. La desmetilación de este compuesto metoxi se realiza generalmente con BBr<sub>3</sub> para facilitar la preparación del fenol que puede ser posteriormente alquilado con un bromuro de alquilo sustituido (ejemplificado por Br-alquilo-R<sub>5</sub>) para producir el intermedio (XLV). El bromuro de (XLV) se puede utilizar en una reacción catalizada por el catalizador de paladio (0) para dar el éster de boro (XLVI). Bajo condiciones de Suzuki este éster puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo o heteroarilo de arilo adecuados para producir (XLVII). Los compuestos de estructura general (XLVII), R<sub>5</sub> es -COOR<sub>6</sub> se pueden convertir en (XLVIII) por desprotección del éster en condiciones ácidas o básicas. Alternativamente, la oxidación del alcohol correspondiente (XLVII, R<sub>5</sub> es hidroxilo) también puede producir la estructura (XLVIII). En todos los casos, como se requiera, el ácido podría ser reconvertido en un éster adecuado como se describió anteriormente.

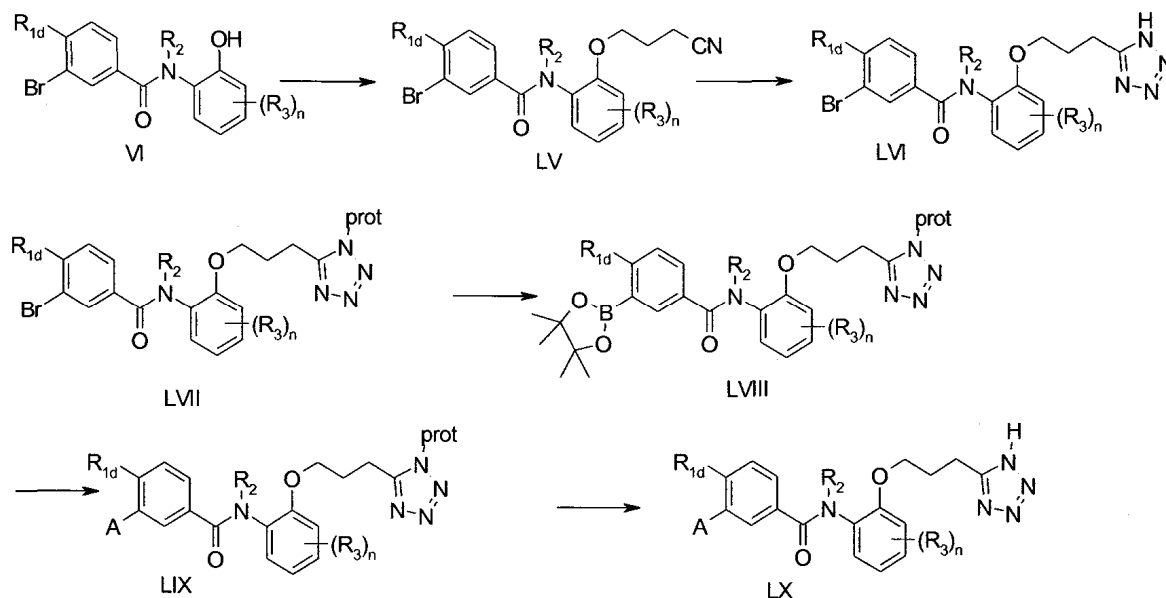
Esquema 14



Cuando A es una piridina sustituida, varias transformaciones sintéticas adicionales son posibles y algunas se muestran aquí. La piridina sustituida (XLIX) es, por ejemplo oxidada para producir un N-óxido de (L) como el producto. Además, cuando el anillo de piridina contiene uno o más halógenos tales como cloro en una posición activada (orto o para con respecto al nitrógeno de la piridina), el halógeno en (LI) puede ser desplazado por un nucleófilo adecuado para producir el producto (LII). Tales nucleófilos están representados por los mercaptanos o heterociclos nucleófilos tales como pirazol o imidazol. Otros patrones de sustitución dentro de la piridina también se

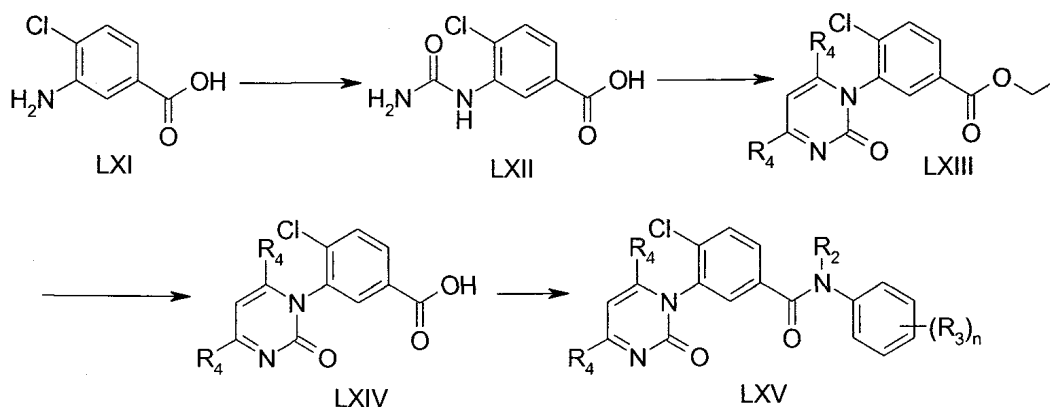
pueden modificar según los procedimientos generales conocidos para la modificación de grupos funcionales unidos a los anillos de heteroarilo o arilo. Esto se ejemplifica en la hidrólisis del nitrilo descrito (LVIII) con lo que el tratamiento de compuestos de esta estructura general con una base acuosa proporciona acceso a las amidas de estructura general (LIV).

5 Esquema 15



10 El fenol intermedio (VI) se alquila bajo condiciones básicas para generar el alquilo nitrilo (LV). Este intermedio se acopla con una azida activada para permitir la síntesis del tetrazol (LVI). En esta etapa el resto tetrazol está protegido por reacción con un haluro de alquilo sustituido adecuado (tal como cloruro de trimetilsililetoximetilo) posiblemente originando una mezcla de isómeros. El alquiltetrazol resultante (LVII) se convierte entonces en el éster de boro (LVIII) como se describió previamente antes de la reacción con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo adecuado que proporciona el intermedio protegido (LIX). La posterior desprotección de esta especie produce el tetrazol (LX).

Esquema 16

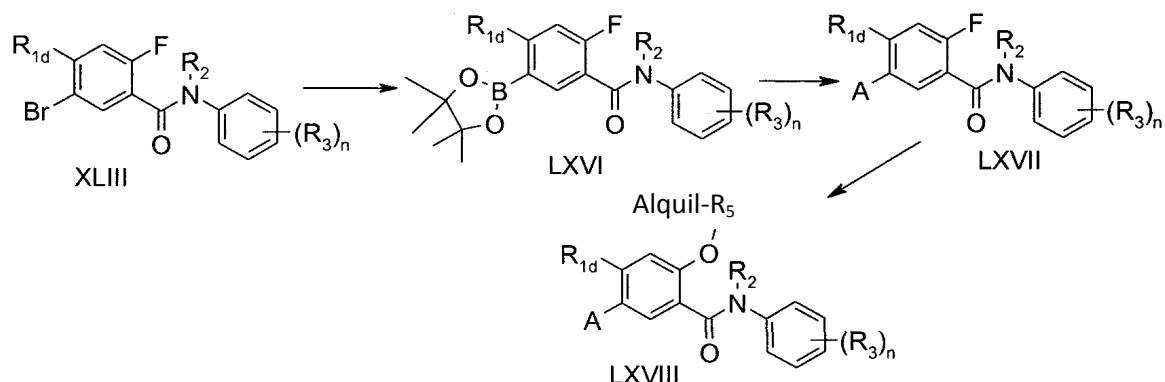


15 El ácido aminobenzoico (LXI) se condensa con urea en ácido acético a temperatura elevada. La urea resultante (LXII) se somete a una segunda condensación con una 1,3-dicetona adecuadamente sustituida en presencia de un ácido fuerte para producir el éster de arilo (LXIII). La eliminación de la función éster se lleva a cabo a través de hidrólisis ácida para dar el ácido (LXIV) que se acopla posteriormente a anilinas adecuadamente sustituidas (II) para producir las amidas (LXV).

20

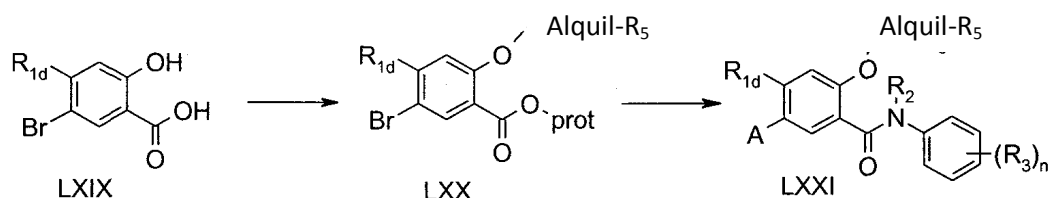


Esquema 17



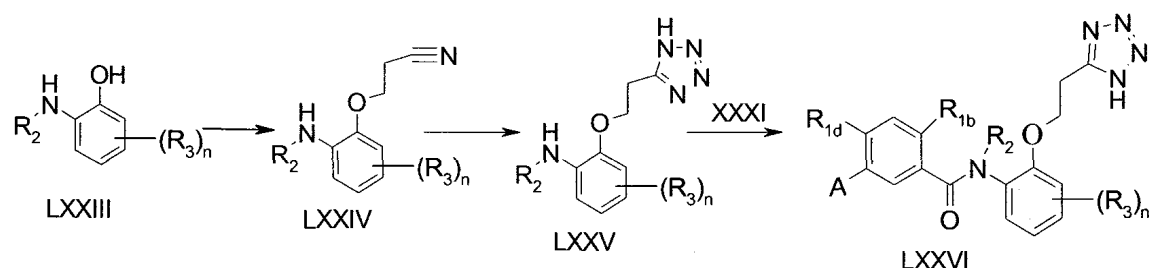
- 5 Como una variación del Esquema 13, el bromuro de XLIII se convierte en el éster borónico (LXVI) primero, seguido a continuación, por acoplamiento de Suzuki para producir LXVII. El fluoruro de LXVII se sustituye entonces con un alcohol (alquilo-R<sub>5</sub>-OH) para dar el compuesto final LXVIII. El grupo R<sub>5</sub> puede estar protegido durante la reacción de sustitución, por tanto, puede ser necesaria una desprotección antes de que se genere la estructura final de LXVIII.

Esquema 18



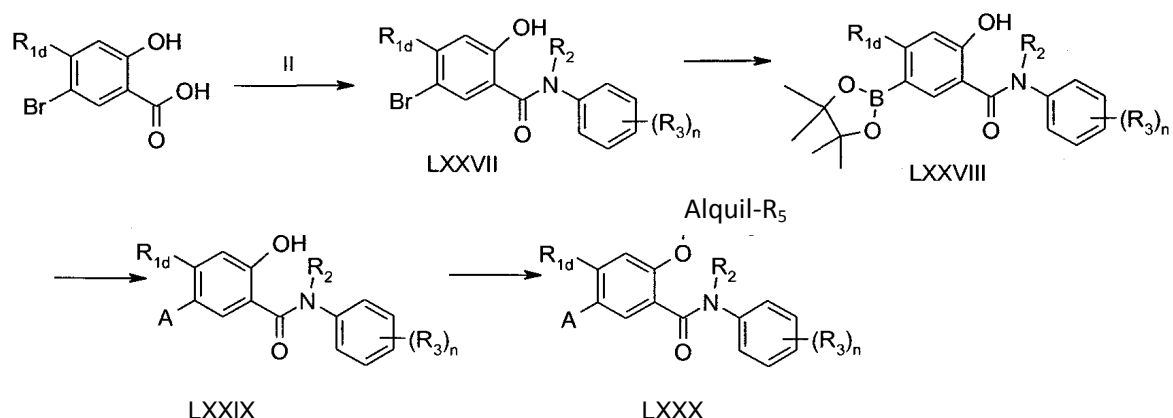
- 10 Alternativamente, el producto LXIX disponible comercialmente se puede alquilar selectivamente en los grupos fenol y ácido para formar LXX. Después de la eliminación del grupo de protección (prot), se puede formar la amida para producir LXXI. Durante este proceso, el grupo funcional en R<sub>5</sub> puede estar protegido, por tanto, puede ser necesaria una desprotección.

Esquema 19



- 15 Como una variación en el Esquema 11, el aminofenol LXXIII reacciona con acrilonitrilo para formar LXXIV que se puede transformar en el intermedio de tetrazol LXXV. Posteriormente XXXI se activa por conversión en el cloruro de acilo correspondiente, que entonces reacciona con LXXV en una solución acuosa para producir el producto deseado LXXVI.

Esquema 20



5 El ácido 5-bromo-4-R<sub>1d</sub>-2-hidroxi-benzoico se acopla con una anilina sustituida (II) para formar la amida (LXXVII) en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Alternativamente, (LXXVII) se puede preparar por una reacción de acoplamiento con (II) en presencia de un reactivo de activación tal como HBTU. La amida (LXXVII) puede ser utilizada en una reacción catalizada por el catalizador de paladio (0) para dar el éster de boro (LXXVIII). Bajo condiciones de Suzuki este éster borónico podría hacerse reaccionar con haluros de arilo o haluros de heteroarilo adecuados para dar (LXXIX), que se puede convertir en (LXXX) por alquilación con haluros de alquilo o mesilatos o por una reacción de Mitsunobu con alcoholes de alquilo.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar generalmente como el ácido libre o base libre. Alternativamente, los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido o base. Sales de adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos que forman sales no tóxicas. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico. Sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato, e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como las elegidas entre los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), como así como el ión amonio y derivados sustituidos de los mismos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, y similares). Por lo tanto, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de estructura (I) pretende incluir cualquiera y todas las formas de sal aceptables.

25 Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

30 Los compuestos de la presente invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfo a totalmente cristalino. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de estructura (I) también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. El término solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la presente invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. Tales solvatos están igualmente incluidos dentro del alcance de esta invención.

35 La presente invención también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de estructura (I) en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica diferente. Los ejemplos incluyen <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H para el hidrógeno, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C para el carbono, <sup>36</sup>Cl para el cloro, <sup>18</sup>F para el flúor, <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I para el yodo, <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N para el nitrógeno, y <sup>35</sup>S para el azufre.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de estructura (I) tal como se definen, incluyendo todos los polimorfos, sales, solvatos e isótopos de los mismos.

40 La eficacia de un compuesto como un antagonista del receptor de GnRH se puede determinar por diversas técnicas de ensayo. Las técnicas de ensayo bien conocidas en el campo incluyen el uso de células pituitarias cultivadas para medir la actividad de GnRH (Vale et al, Endocrinology 97: 562-572, 1972) y la medición de la unión de un radioligando a membranas pituitarias de rata (Perrin et al, Mol. Pharmacol. 23: 44-51, 1983) o a membranas de células que expresan receptores clonados como se describe a continuación. Otras técnicas de ensayo incluyen (pero no se limitan a) la medición de los efectos de los antagonistas del receptor de GnRH sobre la inhibición del flujo de calcio estimulado por GnRH, la modulación de la hidrólisis de fosfoinositol, la activación de ERK1/2, la

liberación de histamina de células mastocitos, y las concentraciones circulantes de gonadotropinas en el animal castrado. Descripciones de estas técnicas, la síntesis de ligando radiomarcado, el empleo de ligando radiomarcado en un radioinmunoensayo, y la medición de la eficacia de un compuesto como un antagonista del receptor de GnRH se describen a continuación.

## 5 Clonación y expresión de receptores de GnRH

Se clonan receptores de GnRH de cADN de seres humanos, macaco rhesus, conejo, perro y rata en pcADN3.1 (+) (Invitrogen). Las secuencias de longitud completa de todos los receptores se confirman por secuenciación de ADN. Células HEK 293, CHO, COS-7, o basófilas de leucemia de rata (RBL) son transfectadas establemente con receptor de GnRH humano, macaco, o de rata, y clones de células individuales con alta expresión ( $B_{max} \geq 0,4$  pmol/mg de proteína de membrana) se aíslan y se mantienen en medio Eagles modificado de Dulbecco (DMEM) con los siguientes suplementos: 10 mM HEPES; 2 mM L-glutamina; 1 mM piruvato de sodio; 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin; 10% suero bovino fetal inactivado por calor y 200 µg/ml de geneticina (G-418-sulfato). Aminoácidos no esenciales (0,1 mM) (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) se incluyen en los medios de células RBL.

En general, los ensayos iniciales de unión del radioligando al péptido se llevan a cabo usando membranas de células RBL transfectadas de forma estable. Se encuentra que los clones estables RBL expresan más consistentemente niveles altos del receptor de GnRH y por lo tanto se utilizan para estudios posteriores de unión, así como para los ensayos de flujo de  $Ca^{++}$  y ensayos de acumulación de fosfato de inositol. Se utilizan células transitoriamente transfectadas COS-7 para la preparación de membranas que contienen receptores de GnRH de múltiples especies (así como las de los receptores mutantes para otros estudios) debido a la comodidad para analizar rápidamente múltiples receptores. Las células CHO transfectadas de forma estable se utilizan para los ensayos de estimulación de ERK1/2 debido a las características superiores de señal/ruido en este ensayo.

### Preparación de la membrana

Células HEK293 transfectadas de forma estable con el receptor de GnRH humano se cultivan durante dos días después de alcanzar la confluencia a continuación se cosechan golpeando los matraces de cultivo de tejido contra una superficie firme. Las células se recogen por centrifugación a 1000 g durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspenden en 5% de sacarosa y se homogeneizan usando un homogeneizador Polytron durante dos etapas de homogeneización de 15 segundos. Los homogeneizados celulares se centrifugan después durante 5 minutos a 3000 g para eliminar los núcleos y el sobrenadante posteriormente se centrifuga durante 30 minutos a 44.000 g para recoger la fracción de membrana. El sedimento de membrana se resuspende en tampón de unión de GnRH (10 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl y 0,1% BSA) y las alícuotas se congelan en nitrógeno líquido inmediatamente y se almacenan a  $-80^{\circ}$  C. El contenido de proteína de la suspensión de membrana se determina usando el kit de ensayo de proteínas Bio-Rad (Bio-Rad).

Células RBL transfectadas de forma estable con el receptor de GnRH humano se cultivan hasta 80% de confluencia antes de la recolección. Las células se incuban a  $37^{\circ}$  C durante 10 minutos en 0,5 mM EDTA/PBS (libre de  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ), y se desprenden de la placa golpeando suavemente los matraces. Las células se recogen y se sedimentan por centrifugación a 1000 g durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspenden en tampón (DPBS complementado con 10 mM  $MgCl_2$ , 2 mM EGTA, pH = 7,4), y la lisis celular se realiza utilizando una célula de presión y aplicando  $N_2$  a una presión de 900 psi durante 30 minutos a  $4^{\circ}$  C. Las células intactas y los residuos más grandes se eliminaron mediante centrifugación a 1200 g durante 10 minutos a  $4^{\circ}$  C. El sobrenadante de membrana celular se centrifuga después a 45.000 g y el sedimento de membrana resultante se resuspende en tampón de ensayo y se homogeneiza sobre hielo usando un homogeneizador de tejidos. Las concentraciones de proteína se determinan usando el kit de reactivos de proteínas Coomassie Plus. Las membranas se dividen en partes alícuotas y se almacenan a  $-80^{\circ}$  C hasta su uso.

Células COS-7 transfectadas transitoriamente con los receptores de GnRH de diferentes especies (humano, macaco, perro, conejo, rata) o receptores de GnRH mutantes se preparan mediante electroporación de la masa. Las células COS-7 se obtienen de American Type Cell Culture (Manassas, VA) y se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (MediaTech Inc., Hemdon, VA) que contiene suero bovino fetal al 10%, 10 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, 1 mM piruvato de sodio, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin. Las células COS-7 se siembran en placas de cultivo tisular de 500  $cm^2$  y se hacen crecer hasta la confluencia antes de la transfección celular. Se transfectan  $5 \times 10^7$  células con 50 microgramos de la construcción de ADN del receptor de GnRH apropiado por electroporación en un Manipulador ECM 600 de BTX Electrocell (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) con la siguiente configuración: 1.000 µF capacitancia, resistencia a 48 D, y 300 V/cm de voltaje de carga. Las células transfectadas se cultivan durante 36-48 horas antes de la preparación de la membrana. Las células COS-7 transfectadas transitoriamente se recogen, se lavan y se resuspenden en tampón de membrana (20 mM HEPES pH 7,2,  $MgCl_2$  6 mM, EDTA 1 mM). Las células se centrifugan y los sedimentos celulares se resuspenden en un pequeño volumen de tampón de membrana. Las células se lisan por la liberación de la presión después de la incubación a 900 psi durante 30 minutos a  $4^{\circ}$  C en una cámara de nitrógeno. El homogeneizado se centrifuga a 1000 g durante 10 minutos a  $4^{\circ}$  C para eliminar los núcleos y restos celulares. Las membranas se recogen a partir del sobrenadante por centrifugación a 44.000 g durante 45 minutos a  $4^{\circ}$  C. Las membranas se resuspenden en tampón

de membrana a una concentración de 1 mg/ml, se congelan rápido en nitrógeno líquido y se almacenan a -80° C hasta su uso.

#### Ensayos de unión de radioligando

Los ensayos de desplazamiento de unión de radioligandos usando los radioligandos del péptido se llevan a cabo en tampón que contiene 10 mM HEPES, 150 mM NaCl y 0,1% de BSA, pH = 7,5. Los ensayos de unión de radioligando que emplean [<sup>3</sup>H]-1-(2,6-difluorobencil)-3-[(2R)-amino-2-fenetil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metiluracilo (en este caso el grupo 3-metoxi está tritiado) se ejecutan en un tampón que contiene 50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01% de saponina y 0,5 mM EDTA, pH = 7,5. Los ensayos de desplazamiento de radioligando se llevan a cabo mediante la incubación del radioligando ([<sup>125</sup>I-Tyr<sup>5</sup>, DLeu<sup>6</sup>, NMeLeu<sup>7</sup>, Pro<sup>9</sup>-NEt] GnRH (0,1 nM), [His<sup>5</sup>, <sup>125</sup>I-DTyr<sup>6</sup>] GnRH (0,2 nM) (31) o [<sup>3</sup>H]-1-(2,6-difluorobencil)-3-[(2R)-amino-2-fenetil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metiluracilo (1 nM)), los competidores no marcados se usan en concentraciones que van desde 0,3 pm a 10 μM, y las membranas durante 2 horas a temperatura ambiente, se utilizan de 10 a 20 μg de proteína/pocillo a partir de preparaciones de membrana para seres humanos, monos y receptor de GnRH de conejo. Se utilizan 5 μg/pocillo y 60 μg/pocillo de membranas para receptores de GnRH de ratas y perros, respectivamente. Los ensayos de unión se llevan a cabo o en placas de filtración GF/C de 96 pocillos Millipore (para ([<sup>125</sup>I-Tyr<sup>5</sup>, DLeu<sup>6</sup>, NMeLeu<sup>7</sup>, Pro<sup>9</sup>NEt] ensayos de GnRH), o en placas de unión baja de 96 pocillos, que son posteriormente filtrados sobre filtros GF/C Unifilters. Los filtros son pretratados con 0,5% de PEI durante 30 minutos antes de su uso. Las reacciones se terminan por filtración rápida al vacío, y los filtros se lavan dos veces con 250 μl de PBS pH = 7,4 frío por hielo (0,01% Tween-20 está incluido en los medios de lavado para [radioligandos de His<sup>5</sup>, <sup>125</sup>I-DTyr<sup>6</sup>] GnRH y [<sup>3</sup>H]-1-(2,6-difluorobencil)-3-[(2R)-amino-2-fenetil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metiluracilo). Los filtros se secan, y los filtros Millipore se monitorizan para determinar la radiactividad usando un contador gamma Cobra II (Perkin Elmer Life Sciences). Para los ensayos de filtrados sobre las placas GF/C Unifilter, se añaden 50 μl de fluido de centelleo a cada filtro, y la radiactividad se controla mediante un TopCount NXT. Para radioligandos yodados, el radioligando total se monitoriza en un contador gamma, y para el radioligando tritiado, el radioligando total se controla usando un contador de centelleo líquido Perkin Elmer 1600TR. El radioligando total unido no excede del 10% del radioligando total añadido un nivel de agotamiento que no afecta apreciablemente la medición de K<sub>i</sub>. La unión no específica no excede del 2% del radioligando añadido total en cualquiera de los ensayos de desplazamiento. La inhibición de la unión del radioligando se ajusta a ecuaciones de unión de competencia de un sitio y de dos sitios y el mejor ajuste se determina utilizando un test F. Para todos los experimentos del desplazamiento de la unión un modelo de unión de sitio único encaja mejor (p<0,05). Los valores K<sub>i</sub> se calculan a partir de los valores de IC<sub>50</sub> utilizando el método de Cheng y Prusoff (Biochem Pharmacol 22: 3099, 1973) y pueden ser convertidos a un valor de pK<sub>i</sub> (logaritmo negativo del valor de K<sub>i</sub>).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L / K_D}$$

donde L = radioligando y K<sub>D</sub> = la afinidad del radioligando por el receptor. Los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención tienen una K<sub>i</sub> de 10 μM o menos. En otras realizaciones de esta invención, los antagonistas del receptor de GnRH tienen una K<sub>i</sub> de menos de 1 μM, y en muchos casos tienen una K<sub>i</sub> de menos de 0,1 μM (es decir, 100 nM).

Los compuestos de la presente invención como se muestra en los Ejemplos 2 a 52 a continuación (que no incluyen productos intermedios químicos) que fueron probados en uno o más de los ensayos de unión al receptor humano de competición de péptido mostrados tienen valores de K<sub>i</sub> de 1 μM o menos. Además, los siguientes compuestos de la presente invención como se muestra en los Ejemplos 2 a 52 a continuación (no incluyendo productos químicos intermedios), que fueron probados en uno o más de los ensayos de unión al receptor humano de competición de péptido mostrados tienen valores de K<sub>i</sub> de 100 nM o menos, mientras los compuestos subrayados tienen valores de K<sub>i</sub> de 10 nM o menos:

2-1, 2-2, 2-3, 2-6, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-18, 2-19, 2-21, 2-22, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-29, 2-31, 2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 2-37, 2-39, 2-42, 2-45, 2-46, 2-48, 2-49, 2-50, 2-53, 2-54, 2-55, 2-57, 2-58, 2-59, 2-60, 2-61, 2-62, 2-63, 2-64, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-72, 2-75, 2-76, 2-77, 2-79, 2-80, 2-81, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-18, 3-19, 3-22, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 6-1, 7-1, 8-7, 9-5, 10-1, 10-2, 11-1, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 11-7, 11-8, 13-3, 14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 15-1, 16-1, 16-2, 17-2, 18-1, 19-1, 19-2, 19-3, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9, 19-10, 20-1, 20-2, 20-3, 21-1, 21-2, 21-3, 21-4, 21-5, 21-6, 21-7, 21-8, 22-1, 22-2, 22-3, 22-4, 22-6, 22-7, 22-8, 22-9, 22-10, 23-1, 24-2, 26-1, 27-1, 28-1, 30-2, 30-5, 30-7, 30-8, 30-9, 30-10, 30-11, 30-12, 30-13, 30-14, 30-15, 30-16, 30-17, 31-1, 33-1, 33-2, 33-3, 34-1, 34-2, 34-3, 34-4, 34-5, 34-6, 34-7, 34-8, 34-9, 34-10, 34-11, 34-12, 34-13, 34-15, 34-16, 34-17, 34-18, 34-19, 34-20, 34-23, 34-24, 34-25, 34-26, 35-1, 36-1, 36-2, 37-1, 37-2, 37-3, 37-4, 38-1, 39-1, 39-2, 39-3, 39-4, 39-5, 39-6, 39-7, 39-8, 39-9, 39-10, 39-11, 39-12, 39-13, 39-14, 39-15, 39-16, 39-17, 39-18, 39-20, 39-21, 39-23, 40-1, 41-1, 42-1, 42-2, 42-3, 42-4, 42-5, 42-6, 42-7, 42-8, 42-9, 42-10, 42-11, 42-12, 42-13, 42-14, 42-15, 42-16, 42-17, 42-18, 43-1, 44-1, 45-1, 46-1, 46-2, 46-3, 46-4, 47-1, 47-2, 47-3, 47-4, 47-5, 48-1, 48-2, 49-1, 49-2, 49-3, 49-4, 50-1, 50-2, 50-3, 51-1, 52-1, 53-1, 53-2.

Perlas de imagen (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) de poliestireno (PS) acoplado a aglutinina de germen de trigo (WGA) se utilizan en nuestro ensayo de centelleo por proximidad, permitiendo una impresión muy clara de todo el plato con un sistema de imagen CCD, como se usa por Viewlux (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La integridad del receptor y radiomarcador se controla por análisis de saturación medido en cada punto de tiempo para asegurar una  $K_d$  consistente. Generalmente, el ensayo SPA GnRH produjo datos de unión fiables hasta 16 horas de incubación. La relación óptima de membrana/perlas de SPA se determina para cada preparación de membrana y es típicamente 40  $\mu$ g de membrana/0,5 mg de perlas por pocillo. Normalmente, el instrumento está ajustado para medir la luminiscencia durante 300 segundos utilizando un filtro de 613 nm para capturar la emisión desplazada al rojo de las perlas de imágenes y programado para grabar a intervalos de 60 minutos durante 11 horas.

Las reacciones suelen consistir en 50  $\mu$ l de varias concentraciones diferentes del compuesto sin etiquetar; 50  $\mu$ l del ligando radiomarcado [ $^{125}$ I]-His<sup>5</sup>, D-Tyr<sup>6</sup> GnRH (~300 pM, 2200 Ci/mmol; PerkinElmer Life Sciences); y 100  $\mu$ l de membrana/perlas de SPA añadidas secuencialmente en tampón de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, 0,1% de albúmina de suero bovino [BSA; Fracción V], pH 7,5) a placas de 96 pocillos de baja unión (Corning, Palo Alto, CA). Las fracciones de membrana de células se prepararon como se describió anteriormente y se resuspendieron en tampón de ensayo.

Perlas de SPA y células de membrana (leucemia basófila [RBL] de rata que expresan establemente GnRH-R humano) son pre-incubadas durante 2 horas antes de la adición del compuesto y el marcador radiactivo. La reacción completa se agita brevemente y se deja reposar a temperatura ambiente en el instrumento Viewlux. La cantidad de radioligando unido se determina en los intervalos de tiempo indicados.

Un modelo de unión de sitio único se aplica para todos los experimentos de desplazamiento de la unión, tal como se determina mediante una prueba F parcial ( $p > 0,05$ ). Las curvas de dosis-respuesta para ambos puntos de tiempo de todos los compuestos ensayados se normalizan a cero y 100% de unión específica, y los valores de  $K_i$  se calculan utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff con un ajuste sigmoidal dosis-respuesta usando el software Prism 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) usando valores de  $K_d$  de 0,2 nM para [ $^{125}$ I]-His<sup>5</sup>, D-Tyr<sup>6</sup> GnRH, determinado a partir de experimentos de saturación de la unión. Las pendientes de Hill para todas las curvas van rutinariamente de -0,8 a -1,1.

Los experimentos de asociación de radioligando para estimar la afinidad de los compuestos de la presente invención puede ser iniciados por la adición de las membranas celulares a los pocillos que contienen una cantidad apropiada de un trazador radiomarcado, en ausencia y en presencia de un intervalo de concentraciones del compuesto (Sullivan et al., *Biochemical Pharmacology*, 72, 2006, 838-849). Todos los tampones son precalentados a 37° C antes de iniciar el experimento, y las placas de ensayo se mantienen a esta temperatura durante todo el experimento. La mezcla de ensayo (volumen total de 200  $\mu$ l) se incuba a 37° C durante de 1 minuto a 3 horas (puntos de tiempo 15), y el ensayo se termina por filtración rápida al vacío a través de un recolector de células (UniFilter-96 Filtermate; Packard, PerkinElmer LifeSciences) sobre placa de filtro GF/B Unifilter pretratada con polietilenimina al 0,5% en agua destilada durante 30 minutos. Después de la filtración, las membranas se lavan dos veces con 400  $\mu$ l de tampón de lavado (solución salina tamponada de fosfatos de Dulbecco, 0,01% de Tween-20, pH 7,5). Las placas de filtro se secan, se añade 50  $\mu$ l de fluido de centelleo (Microscint 20; PerkinElmer Life Sciences), y la placa se monitorea para la radiactividad utilizando un TopCount NXT a 30% de eficiencia (PerkinElmer Life Sciences). La cantidad total de radioligando añadido para el ensayo se mide usando un contador de centelleo líquido 1600TR (PerkinElmer Life Sciences) con una eficiencia del 47%. Los análisis se realizan utilizando Prisma 4.1 Software (GraphPad Software, San Diego, CA).

#### Medición del flujo de Ca<sup>++</sup>

Para determinar la inhibición del flujo de calcio estimulado por GnRH en las células que expresan el receptor de GnRH humano, una placa de 96 pocillos se siembra con células RBL transfectadas de forma estable con el receptor de GnRH humano a una densidad de 50.000 células/pocillo y se deja que se unan durante la noche. Las células se cargaron durante 1 hora a 37° C en el siguiente medio: DMEM con HEPES 20 mM, 10% FBS, Fluo-4 2  $\mu$ M, 0,02% de ácido plurónico y probenecid 2,5 mM. Las células se lavan 4 veces con tampón de lavado (sal equilibrada de Hanks, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) después de cargarse, y se deja 150  $\mu$ l en el pocillo después del último lavado. GnRH se diluye en 0,1% de BSA que contiene tampón FLIPR (sal equilibrada de Hanks, 20 mM HEPES) a una concentración de 20 nM y se dispensa en una placa de 96 pocillos de baja unión a proteínas. Diversas concentraciones de antagonistas se preparan en 0,1% de tampón BSA/FLIPR en una tercera placa de 96 pocillos. Las placas que contienen células, agonista, y antagonista se cargan en un lector de placas de imagen fluorométrico (FLIPR) (Molecular Devices, sistema FLIPR384, Sunnyvale, CA) para la manipulación del líquido y las mediciones de fluorescencia de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El instrumento está programado de tal manera que el antagonista (50  $\mu$ l a concentraciones variables) se añade a placas de células y se preincuban durante 1 minuto antes de la adición del agonista (50  $\mu$ l, o concentración final de  $\mu$ GnRH 4 nM).

#### Medición de la producción de [ $^3$ H]IP

El procedimiento se modificó a partir de los protocolos publicados (Zhou et al, *J Biol Chem*. 270: 18853-7). Brevemente, las células RBL transfectadas de forma estable con receptores de GnRH humanos se siembran en

placas de 24 pocillos a una densidad de 200.000 células/pocillo durante 24 horas. Las células se lavan una vez con medio libre de inositol que contiene 10% de FBS dializado y luego marcado con 1  $\mu\text{Ci/ml}$  de [ $mio\text{-}^3\text{H}$ ] inositol. Después de 20-24 horas, las células se lavan con tampón (140 mM NaCl, KCl 4 mM, Hepes 20 mM, glucosa 8,3 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM,  $\text{CaCl}_2$  1 mM y BSA 0,1%) y se tratan con péptido nativo GnRH en el mismo tampón con o sin diversas concentraciones de antagonista y LiCl 10 mM durante 1 hora a 37° C. Las células se extraen con ácido fórmico 10 mM a 4° C durante 30 minutos y se cargan en la columna AG1-X8 Dowex, se lavan y se eluyen con formiato de amonio 1 M y ácido fórmico 0,1 M. El eluato se cuenta en un contador de centelleo. Los datos del ensayo de hidrólisis de PI se representan mediante regresión de mínimos cuadrados no lineal por el programa Prisma (GraphPad Software, San Diego, CA), a partir del cual también se calcula la relación de la dosis. La representación lineal Schild se genera a partir de la relación de dosis obtenida en cuatro experimentos independientes por regresión lineal, la intersección-X se utiliza para determinar la afinidad del antagonista.

#### Activación de ERK1/2

Células CHO que expresan de forma estable receptores de GnRH estuvieron privadas de suero durante 1 hora, se incubaron durante 5 minutos con diversas dosis de antagonista, y se estimularon con 1 nM de GnRH durante 5 minutos a 37° C. Las células se lavan una vez con PBS y se recogen directamente en tampón de muestra 2X SDS. Los extractos celulares se someten a ultrasonidos, se calientan a 55° C durante 5 minutos, y se someten a SDS-PAGE. Las proteínas resueltas se transfieren a membranas de nitrocelulosa. La forma fosforilada activada de ERK1/2 se detectó usando un anticuerpo anti-fosfoMAPK p42/44 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) diluido a 1:3000 en leche desnatada en polvo al 1% en TBST (20 mM Tris-HCl, pH 7,4, NaCl 137 mM, 0,1% de Tween 20). Se detecta ERK 1/2 total con el anticuerpo anti-ERK2 (K23, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). La detección quimioluminiscente se realiza con el reactivo SuperSignal West Pico (Pierce, Rockford, IL) y se cuantifica en el sistema de imagen de VersaDoc3000 (Bio-Rad). Los datos de dosis-respuesta se representan gráficamente y se analizan con el software GraphPad Prism.

#### Liberación de histamina

Células mastocitos peritoneales de rata se obtienen según las directrices actuales del NIH para el uso humano y ético de los animales de laboratorio y bienestar de los animales, y en virtud de un protocolo aprobado IACUC. Este método ha sido descrito previamente para la evaluación de la liberación de histamina de los mastocitos por péptidos antagonistas del GnRH (Sundaram et al. Agents Actions 25:307-13). Brevemente, seis ratas macho Sprague Dawley de 240-300 g se sacrifican por asfixia con  $\text{CO}_2$  y 40 ml de tampón de PIPES frío (25 mM PIPES, 110 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mg/ml glucosa, 1 mg/ml BSA y 20 U/ml de heparina, pH 7,4) se inyecta en la cavidad peritoneal y el abdomen se masajea suavemente. El lavado peritoneal se recupera y se almacena en hielo. Las células del lavado peritoneal se lavan 3 veces con 5 ml de tampón PIPES, y se agrupan y purifican con un gradiente de Percoll (Wells y Mann, Biochem Pharmacol 32: 837-42). Para los ensayos de estimulación, aproximadamente  $2 \times 10^5$  células en tampón de 300  $\mu\text{l}$  de PIPES se colocan en un tubo eppendorf de 1,5 ml y el compuesto de ensayo (100  $\mu\text{l}$ ) se añade a la suspensión celular. Los tubos se incuban a 37° C durante 15 minutos y la reacción se detiene con 600  $\mu\text{l}$  de tampón PIPES tan frío como el hielo. Después de centrifugación a 4° C, el nivel de histamina en el sobrenadante se determina mediante el kit EIA de histamina de SPI-BIO (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan) siguiendo las instrucciones del fabricante.

#### Supresión de LH en macacos castrados

Este estudio en macacos se lleva a cabo según las directrices actuales del NIH para el uso humano y ético de los animales de laboratorio y bienestar de los animales, y en virtud de un protocolo aprobado IACUC. Una orquiectomía completa (ambos testículos) se lleva a cabo aproximadamente 4 semanas antes de la primera dosis en monos cynomolgus machos de aproximadamente 3,7 a 6,5 años de edad (3,7 a 4,8 kg). La madurez sexual es verificada por el volumen testicular y los niveles de testosterona antes de la cirugía. Las muestras de sangre se recogen semanalmente durante el período de recuperación de 4 semanas postcirugía para la medición de la testosterona, FSH y LH para verificar la subida de gonadotropinas. Se administra el antagonista al estómago por sonda nasogástrica o por infusión IV (en alrededor de 15 minutos). Las muestras de sangre se recogen antes y después de cada dosis para el análisis de las concentraciones de LH en suero y de los antagonistas en el plasma. Para la dosis de infusión intravenosa, las muestras se recogen a las 0,25, 0,33, 0,5, 1, 1,5, 4, 8, y 24 horas después del inicio de la infusión. Las muestras se recogen a las 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, y 24 horas después de la dosis para las dosis orales. Concentraciones de LH bioactivas en muestras de suero se miden en el Oregon Regional Primate Center de Oregon (Beaverton, Oregón) o The Yerkes Primates Research Center de la Universidad Emory usando un bioensayo de células de ratón Leydig que se reveló anteriormente, el cual detecta LH en tan poco como 3 ng/ml usando cinomolgus LH RP-1 como la preparación de referencia (Ellenwood y Resko, Endocrinology 107: 902-7).

Como se mencionó anteriormente, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención pueden tener utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, y se pueden usar para tratar una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas sexuales, tanto en hombres y mujeres, así como en los mamíferos en general. Por ejemplo, tales aplicaciones incluyen la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad ovárica policística, dismenorrea, dispareunia, menorragia, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica, induración, trastornos generales del ciclo menstrual, insuficiencia ovárica prematura debido a la quimioterapia o la menopausia precoz,

hirsutismo, pubertad precoz, neoplasia dependientes de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas hipofisarios gonadotróficos, apnea del sueño adenomiosis, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS), anticoncepción e infertilidad (por ejemplo, la terapia asistida reproductiva tal como la fertilización in vitro). Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles como un adjunto al tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento y baja estatura, y para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

Además, los compuestos pueden ser útiles en combinación con andrógenos, estrógenos, progesteronas, antiestrógenos, antiprogéstágenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-II, inhibidores de renina, bifosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o prevención de trastornos del calcio, fosfato y del metabolismo óseo, inhibidores de la aromataasa, analgésicos tales como fármacos analgésicos anti-inflamatorios no esteroides (AINEs), otros inhibidores de la COX, y agentes anti-NGF.

En otra realización de la invención, se revelan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más antagonistas del receptor de GnRH. Para los propósitos de administración, los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un antagonista del receptor de GnRH de la presente invención y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antagonista del receptor de GnRH está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno particular, es decir, en una cantidad suficiente para lograr actividad antagonista del receptor de GnRH, y preferiblemente con toxicidad aceptable para el paciente. Concentraciones y dosificaciones apropiadas se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica.

Vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la técnica. Para las composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos, o comprimidos que contienen, además de un antagonista del receptor de GnRH, diluyentes, dispersantes y agentes tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en la técnica puede formular además el antagonista del receptor de GnRH de una manera apropiada, y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como las descritas en Remington Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para el tratamiento de condiciones relacionadas con hormonas del sexo como se discutió anteriormente. Tales métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar la condición. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Tales métodos incluyen la administración sistémica de un antagonista del receptor de GnRH de esta invención, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica como se discutió anteriormente. Tal como se usa en el presente documento, la administración sistémica incluye métodos orales y parenterales de administración.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de antagonistas del receptor de GnRH incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos, pastillas, chicles, geles, y cápsulas así como líquidos, jarabes, suspensiones, elixires, y emulsiones. Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida. Estas composiciones también pueden incluir antioxidantes, aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y agentes emulsionantes, colorantes, agentes aromatizantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, donde liberación modificada incluye dilatada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se administran directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno a través de una vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea u otra inyección o infusión. Las formulaciones parenterales se pueden preparar en soluciones acuosas inyectables que pueden contener, además del antagonista del receptor de GnRH, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos, sales, hidratos de carbono, y otros aditivos comúnmente empleados en tales soluciones. Las administraciones parenterales pueden ser de liberación inmediata o de liberación modificada (tal como un depósito inyectado o implantado).

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica, o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, apósitos, espumas, parches para la piel, obleas, implantes y microemulsiones. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o administración intanasal, tal como con un polvo seco, un aerosol o como gotas. Rutas adicionales de administración para los compuestos de la presente invención incluyen intravaginal y rectal (por medio de un supositorio, pesario o enema), y ocular y aural.

Para la administración a pacientes humanos (o sujetos), la dosis diaria total de los compuestos de la presente invención puede estar en el rango de 1 a 500 mg, típicamente de 5 a 300 mg, más típicamente de 25 a 250 mg, dependiendo, por supuesto, de un número de factores incluyendo la edad, el sexo, y el peso de un sujeto y también en el modo de administración. La dosis diaria total se puede administrar individualmente o en dosis divididas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos de ilustración, no de limitación. En resumen, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención se pueden ensayar por los métodos generales descritos anteriormente, mientras que los siguientes ejemplos dan a conocer la síntesis de compuestos representativos de esta invención.

## 5 Ejemplos

Métodos de HPLC para el análisis de las muestras

Tiempo de retención,  $t_R$ , en minutos

Método 1: Columna: Synergi 4  $\mu$ , Max-RP 80A, 50x2 mm; Gradientes: de 95% de H<sub>2</sub>O + 0,025% de TFA/MeCN a 95% de MeCN + 0,025% de TFA/H<sub>2</sub>O en 3 minutos;

10 Caudal: 1 ml/minuto; UV: 222 y 254 nm

Método 2: Columna: Synergi 4  $\mu$ , Max-RP 80A, 50x2 mm; Gradientes: de 95% de H<sub>2</sub>O + 0,025% de TFA/MeCN a 95% de MeCN + 0,025% de TFA/H<sub>2</sub>O durante 13 minutos;

Caudal: 1 ml/minuto; UV: 222 y 254 nm

Método 3: Columna: Phenomenex 5  $\mu$ , Gemini C18 110A, 150x4,6 mm

15 Gradientes: de 95% de H<sub>2</sub>O + 0,04% de NH<sub>4</sub>OH al 90% de MeCN + 0,04% de NH<sub>4</sub>OH en 9,86 minutos;

Caudal: 2,5 ml/minuto. UV: 222 y 254 nm

Método 4: Columna: Phenomenex 4  $\mu$ , RP 80A, 50x2 mm

Gradientes: desde 95% [H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>CHO]; 5% [25% de MeCN en MeOH] a 5% [H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>CHO 10 mM] durante 6,43 minutos;

20 Caudal: 1 ml/minuto. UV: 222 y 254 nm

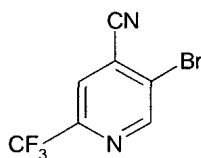
Método 5: Columna: Waters Xterra RP, 250x3 mm

Gradientes: de 90% [H<sub>2</sub>O + 0,025% TFA] a 95% [MeCN + 0,025% TFA] durante 46 minutos;

Caudal: 0,8 ml/min. UV: 222 y 254 nm

Ejemplo 1

25 5-Bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo



Paso 1A: ácido 5-bromo 2 trifluorometilisonicotínico

Un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con un septum de goma y una entrada de nitrógeno se cargó con 5 g (22,1 mmoles) de 5-bromo-2-trifluorometilpiridina. Al sólido se añadió 30 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. Después la solución se hizo homogénea, y se enfrió a -78° C con un baño de hielo seco/acetona. En un matraz de 100 ml de fondo redondo separado equipado con un septum de goma y entrada de nitrógeno se cargó 3,4 ml (24,2 ml, 1,1 equivalentes) de amina de diisopropilo anhidra. A la solución se añadió 16,9 ml de THF anhidro, se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió con un baño de hielo. A la solución se añadió cuidadosamente 9,7 ml (24,3 mmoles, 1,1 equivalentes) de n-butililitio 2,5 M en hexanos. La solución de LDA amarilla clara se enfrió con un baño de hielo seco/acetona a -78° C. Un matraz en forma de pera de 100 ml equipado con un septum de goma, entrada de nitrógeno, barra de agitación, termopar y aguja de doble cánula de cabeza se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78° C con un baño de hielo seco/baño de acetona. A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un septum de goma, entrada de CO<sub>2</sub>, salida de aguja y una barra de agitación, se cargó 30 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78° C con un baño de hielo seco/acetona anhidra y se burbujeó CO<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 minutos.

Al matraz de 100 ml. vacío se cargó 5 ml. de la solución de LDA. A esta se añadió 5 ml de la solución de 5-bromo-2-trifluorometilpiridina a una velocidad tal como para mantener la temperatura de la solución <-60° C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 minuto y luego se transfirió mediante una cánula bajo presión de nitrógeno



positiva a la solución saturada de CO<sub>2</sub>. Esto proporcionó una solución marrón clara. El proceso se repitió hasta que todos los materiales de partida se transfirieron a la solución de CO<sub>2</sub>. La solución de CO<sub>2</sub> se dejó en agitación a -78° C mediante un baño de hielo seco/acetona durante 1 hora. El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente.

- 5 A la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente 150 ml. de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 500 ml. La fase acuosa inferior se separó y la fase orgánica se extrajo con 100 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 100 ml de MTBE. La fase acuosa se acidificó a pH ~ 1 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acuosa turbia se extrajo dos veces con 200 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotínico (4,7 g) como un sólido blanquecino en un 78% de rendimiento.

Paso 1B: 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinamida:

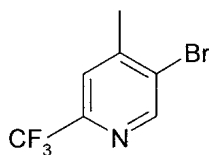
- 15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación, condensador y entrada de nitrógeno, se cargó 38,9 g (144 mmoles) del ácido 5-bromo-2-trifluorometilisonicotínico. Al sólido se añadió 250 ml de diclorometano anhidro seguido de 13,2 ml (151 mmoles, 1,05 equivalentes) de cloruro de oxalilo. A la mezcla se añadió 0,5 ml de dimetilformamida anhidra y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se completó como se evidencia por HPLC (alícuota inactivada con metanol). El disolvente se eliminó *al vacío* proporcionando un aceite ámbar.

- 20 En un Erlenmeyer de 1 l equipado con una barra de agitación en un baño de hielo se cargó 500 ml de hidróxido de amonio acuoso. A la solución enfriada se le añadió gota a gota el cloruro de ácido crudo. El residuo se transfirió con una pequeña cantidad de acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 20 minutos después de la adición. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. La torta del filtro se secó al vacío a 45° C proporcionando 31,8 g de 5-bromo 2 trifluorometil-isonicotinamida como un sólido blanquecino con un rendimiento del 82%. El compuesto también puede ser purificado usando una suspensión en éter y recogiendo el sólido.

- 25 Paso 1C: 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo

- 30 En un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación, condensador y entrada de nitrógeno, se cargó 5,2 g (19,3 mmoles) de 5-bromo-2-trifluorometil isonicotinamida. El sólido se diluyó con 12 ml de oxiclóruo de fósforo. La mezcla se calentó a 70° C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La mezcla se neutralizó con la adición cuidadosa de hidróxido de sodio al 50%. El sólido resultante de color blanquecino se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó *al vacío* a 50° C durante 18 horas. Esto produjo 4,5 g de 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo **1-1** en forma de un sólido de color blanquecino en un 94% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ, 9,03 (1H, s), 7,91 (1H, s).

5-Bromo-4-metil-2-(trifluorometil) piridina



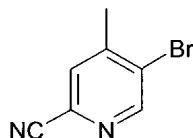
- 35 Paso 1 E: 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina

- 40 En un matraz de fondo redondo seco de 250 ml de 3 bocas equipado con una barra de agitador, termómetro, y purgado con nitrógeno, se colocó THF anhidro (16 ml, Aldrich, libre de inhibidor) seguido de N, N-diisopropilamina (0,895 g, 8,85 mmoles, Aldrich, redistilado 99,95% de pureza). Después de enfriar la solución a -70° C, se añadió n-butillitio (3,54 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 8,85 mmoles) gota a gota, manteniendo la temperatura de reacción a menos de -60° C. La solución resultante se agitó a -70° C durante otros 10 minutos, después se calentó a -20° C, antes de enfriar inmediatamente a -90° C. Se añadió una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2g, 8,85 mmoles) en THF anhidro (8 ml, Aldrich, libre de inhibidor) gota a gota, manteniendo la temperatura de reacción a menos de -85° C. La solución de color naranja resultante se agitó a -90° C durante 40 minutos.

- 45 En un matraz separado de 250 ml de 3 bocas de fondo redondo seco equipado con una barra de agitador, termómetro, y purgado con nitrógeno, se colocó THF anhidro (5 ml, Aldrich, libre de inhibidor) seguido de yoduro de metilo (5 ml, 80 mmoles). La solución se enfrió a -90° C. A esto se añadió (vía cánula) la solución de piridina litiada preformada, controlando la velocidad a fin de mantener la temperatura de reacción del matraz de recepción a menos de -80° C. La solución oscura resultante se agitó a -90° C durante 15 minutos más (LCMS indicó la reacción completa). La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), después con salmuera (50 ml), se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se filtraron. La concentración *al vacío* dio 1,68 g de un aceite marrón que se purificó

mediante destilación al vacío de recorrido corto (45-46° C, ca. 5 mm Hg) para dar 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina **1-2** (0,289 g, 14%) como un aceite de color amarillo (> 97% de pureza). MS (M + H)<sup>+</sup>: 241,8, t<sub>R</sub> = 2,458 minutos (método 1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (1H, s), 7,56 (1H, s), 2,50 (3H, s).

#### 5-Bromo-2-ciano-4-metilpiridina



5

#### Paso 1 F: 2,5-dibromo-4-metilpiridina

Se disolvió 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina (2,0 g, 10,7 mmoles) en 48% HBr acuoso (14 ml, 123 mmoles) y se enfrió a 2° C en un baño de sal/hielo. Se añadió bromo (1,65 ml, 32,1 mmoles) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 2° C. Se añadió una solución de nitrito de sodio (3,69 g, 53,5 mmoles) en agua (5 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 5° C y se agitó durante 1 hora entre 0° C y 5° C. El pH se ajustó a ~ 13 mediante la adición lenta con enfriamiento de 50% de NaOH (acuoso). Después de calentar a temperatura ambiente la reacción se extrajo con éter, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite marrón. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5% de éter/hexano dio el producto como un sólido blanco (1,83 g, 7,29 mmoles, 68%). MS [M+H]<sup>+</sup>: 251,9; t<sub>R</sub> = 2,3 minutos (método 1)

15

#### Paso 1G: (5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-N-t-butilamida carboxílico

Se disolvió 2,5-dibromo-4-metilpiridina (1,83 g, 7,29 mmoles) en tolueno (100 ml), se enfrió a -78° C y se añadió una solución de nBuLi (4,4 ml, 8,8 mmoles, 2,0 M en pentano) gota a gota y se agitó a -78° C durante 2 horas. Se añadió una solución de tBuNCO (1,1 ml, 9,5 mmoles) en tolueno (3 ml) gota a gota y se agitó durante 1 hora a -78° C después se calentó a -10° C y se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl (acuoso). Después de calentar a temperatura ambiente la reacción se extrajo con éter y los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional. MS [M + H]<sup>+</sup>: 271,0; t<sub>R</sub> = 2,44 minutos (método 1)

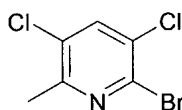
20

#### Paso 1H: 5-bromo-2-ciano-4-metilpiridina

Este material se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadió POCl<sub>3</sub> (10 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminaron los disolventes *al vacío*, la reacción se basificó mediante la adición de NaOH 2 M (acuoso) y se extrajo con éter. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexano dio 5-bromo-2-ciano-4-metilpiridina **1-3** como un sólido blanquecino cristalino (920 mg, 4,7 mmoles, 64% en 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,73 (1H, s), 7,56 (1H, s), 2,46 (3H, s). MS [M+H]<sup>+</sup>: 196,8; t<sub>R</sub> = 2,04 minutos. (método 1)

25

#### 30 2-Bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina



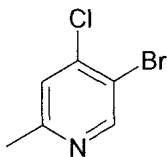
#### Paso 1I: 2-Bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina

Se suspendió 2-amino-3,5-dicloro-6-metilpiridina (3,54 g, 20 mmoles) en solución acuosa de HBr al 48% a temperatura ambiente y la mezcla se enfrió a -20° C. Esta suspensión se mantuvo a -20° C mientras se añadió gota a gota bromo (2,87 ml, 56 mmoles). La pasta resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de la adición gota a gota de una solución enfriada de nitrito de sodio (3,59 g, 52 mmoles) en agua (5 ml). En este punto la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante otros 60 minutos, la mezcla se enfrió de nuevo a -20° C y se trató con una solución de hidróxido de sodio (16 g, 0,4 moles) en agua (20 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y luego solución de salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el residuo obtenido de la evaporación del disolvente se purificó usando cromatografía en gel de sílice [eluyente: 10% acetato de etilo en hexano]. Se obtuvo 2-bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina **1-4** (2,14 g, 45%) como un sólido.

35

40

## 5-Bromo-4-cloro-2-metil-piridina



## Paso 1J: Óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina

5 Una mezcla de 5-bromo-2-metil-piridina (10,0 g, 58,0 mmoles), peróxido de hidrógeno (28 ml, 30% en agua) en ácido acético (28 ml) se calentó a 90° C durante 2 días, y después se añadió peróxido de hidrógeno adicional (14 ml). La mezcla se calentó durante 1 día. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo con CHCl<sub>3</sub> tres veces. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el óxido de piridina bruto. MS: 187,7 (M + H)<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2,22 minutos (método 1).

10 El óxido de piridina anterior se añadió a una mezcla de HNO<sub>3</sub> (18 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (16 ml) a 0° C. La mezcla se calentó entonces a 90° C durante 48 horas, se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se vertió en agua helada dando como resultado una precipitación. El sólido se filtró y se secó para proporcionar óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina (7,32 g). MS: 232,7 (M + H)<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1,94 minutos (método 1).

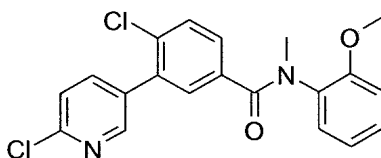
## Paso 1 K: 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina

15 Se sometió el óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina (7,0 g, 30 mmoles) a reflujo en HCl concentrado (80 ml) durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y después se neutralizó con NaOH (10 N) a pH 7. El producto bruto se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La solución orgánica se separó, se secó y se concentró para producir óxido de 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina como un sólido blanco (6,71 g). MS [M + H]<sup>+</sup>: 223,7; t<sub>R</sub> = 1,91 minutos (método 1).

20 Al sólido (6,71 g, 30 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (60 ml) a 0° C, se añadió POCl<sub>3</sub> (7,85 ml, 90 mmoles) lentamente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La solución extraída se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró luego para dar 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina **1-5** como un aceite amarillo (5,9 g). MS [M + H-Cl]<sup>+</sup>: 171,9; t<sub>R</sub> = 2,13 minutos (método 1)

## Ejemplo 2

25 4-Cloro-3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida



## Paso 2A: cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo

30 Al ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico (9,4 g, 40 mmoles), en DCM seco (100 ml), se añadió DMF (0,5 ml.) seguido de la adición de cloruro de oxalilo (22,5 ml, 55 mmoles, 2 M en DCM) lentamente. La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se concentró para dar el cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo como un sólido blanquecino.

## Paso 2B: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida

35 Se enfrió el cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo en DCM (200 ml) en un baño de hielo y se añadió lentamente trietilamina (11,1 g, 80 mmoles), seguido de la adición gota a gota de o-anisidina (4,5 ml, 40 mmoles) en DCM (50 ml). En este momento se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 12 horas, seguido de la partición entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración del filtrado dio la 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida en forma de un sólido de color rosado (13,5 g).

## Paso 2C: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

40 A 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida (13,5 g, 39 mmoles) en DMF (100 ml) a 0-5° C, se añadió NaH (1,9 g, 46,8 mmoles, al 60% en aceite mineral) en varias porciones, seguido de la adición de yodometano (3,15 ml, 50,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración sobre una almohadilla de gel de sílice seguido de concentración y cristalización a partir de éter/hexano proporcionó

3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (10,9 g) como un sólido blanco. MS (M + H)<sup>+</sup>: 353,9, t<sub>R</sub> = 2,812 minutos (método 1); RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ, 7,62 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,23-7,09 (3H, m), 7,06-7,00 (1H, m), 6,88-6,78 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,34 (3H, s)

Paso 2C.1: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (síntesis alternativa)

- 5 Al cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo (5,4 g, 21,4 mmoles) en DCM (100 ml) enfriado con un baño de hielo, se añadió metoxi-N-metilanilina (3,2 g, 23,4 mmoles), seguido de la adición de trietilamina (5,9 ml, 42,5 mmoles) lentamente. Tras la finalización de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de la partición entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) proporcionó la 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (5,1 g) como un sólido.

Paso 2D: 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

- 15 A 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (9,7 g, 27,4 mmoles) en dioxano (150 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (10,4 g, 41,1 moles), acetato de potasio (8,05 g, 82,2 mmoles) y Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 g, 1,35 mmoles). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos y después se calentó bajo N<sub>2</sub> a 80° C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y luego se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos desde 20% a 30% para producir la 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (10,7 g). RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ, 7,66 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,32-7,23 (1H, m), 7,17 a 7,07 (2H, m), 7,02-6,95 (1H, m), 6,82-6,74 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,33 (3H,s), 1,30 (12 H, s).

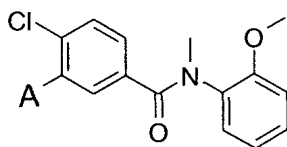
Paso 2E: 4-cloro-3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida 2-1

- 25 Se burbujeó una mezcla de tolueno (1,5 ml) y agua (0,5 ml) que contenía 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (60 mg, 0,15 mmoles), 5-bromo-2-cloro-piridina (29 mg, 0,15 mmoles), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2N, 0,15 ml, 0,3 mmoles) con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, y después se calentó a 100° C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa para dar la 4-cloro-3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **2-1** (22,6 mg). MS: 386,7 (M + H)<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 7,77 minutos (método 2).

Paso 2E.1: 4-cloro-3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (síntesis alternativa)

- 30 Una mezcla de 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (60 mg, 0,15 mmoles), 5-bromo-2-cloro-piridina (29 mg, 0,15 mmoles), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmoles), K<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (41 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (1 ml), se calentó a 100° C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa para producir 4-cloro-3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **2-1**.

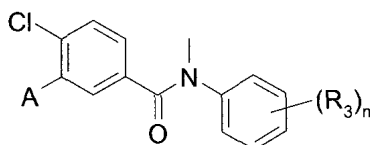
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.



Ejemplo	A	MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
2-1	6-metil-piridin-3-il	366,8	4,45	2
2-2	6-ciano-piridin-3-il	377,7	7,32	2
2-3	4,6-dicloro-piridin-3-il	422,9	8,32	2
2-4	2-cloro-6-metil-piridin-3-il	400,7	7,47	2
2-5	2,6-dimetil-piridin-3-il	380,8	4,30	2
2-6	2,6-dicloro-piridin-3-il	420,7	8,43	2
2-7	6-metoxi-4-metil-piridin-3-il	397,0	7,38	2
2-8	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	401,0	6,31	2
2-9	4,6-dimetil-piridin-3-il	380,8	4,23	2

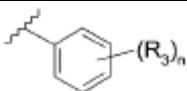
ES 2 534 573 T3

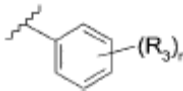
2-10	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	392,0	7,38	2
2-11	6-trifluorometil-piridin-3-il	420,7	9,63	3
2-12	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	434,9	9,81	3
2-13	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	410,5	8,32	2
2-14	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	446,0	8,26	2



Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
2-15	6-cloro-piridin-3-il	2-metil-fenil	370,9	9,04	3
2-16	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-metil-fenil	384,8	6,57	2
2-17	2-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-metil-fenil	386,7	7,77	2
2-18	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-metil-fenil	384,8	8,23	2
2-19	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2,6,-dimetil-fenil	398,7	6,91	2
2-20	2-cloro-6-metil-piridin-3-il	2,6,-dimetil-fenil	398,7	8,09	2
2-21	4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-il	2,3,-dimetil-fenil	413,0	5,87	2
2-22	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2,3,-dimetil-fenil	398,8	7,04	2
2-23	2-cloro-6-metil-piridin-3-il	2,3,-dimetil-fenil	398,8	8,12	2
2-24	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-metil-3-trifluorometil-fenil	452,7	7,61	2
2-25	4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-il	2-metil-3-trifluorometil-fenil	466,7	6,56	2
2-26	6-metoxi-4-metil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	411,1	9,64	3
2-27	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	414,9	9,13	3
2-28	2,6-dimetil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	395,7	8,60	3
2-29	4,6,-dicloro-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	437,1	10,21	3
2-30	2-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	416,7	7,66	2
2-31	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	414,8	8,32	2
2-32	6-trifluorometil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	435,0	9,96	3
2-33	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	449,4	10,11	3
2-34	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	406,0	7,73	2
2-35	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-metoxi-6-metil-fenil	459,9	9,81	3
2-36	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-fluoro-fenil	388,7	8,10	2

ES 2 534 573 T3

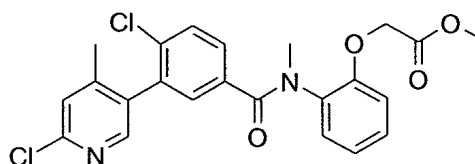
2-37	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-fluoro-fenil	388,8	6,46	2
2-38	4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-il	2-fluoro-fenil	402,7	5,46	2
2-39	6-bromo-4-metil-piridin-3-il	2-fluoro-fenil	434,9	8,13	2
2-40	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	fenil	370,8	6,16	2
2-41	4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-il	fenil	384,8	5,24	2
Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
2-42	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	436,9	7,90	2
2-43	2,6-dimetil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	414,7	4,60	2
2-44	4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	450,7	5,84	2
2-45	6-metoxi-4-metil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	430,7	8,07	2
2-46	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	434,7	6,94	2
2-47	2-cloro-6-metil-piridin-3-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	434,7	8,00	2
2-48	3-formil-quinolin-2-il	2-metoxifenil	430,9	5,67	2
2-49	3-ciano-quinolin-2-il	2-metoxifenil	427,9	5,63	2
2-50	5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il	2-metoxifenil	423,7	7,07	2
2-51	4,6-ditri fluorometil-2-hidroxi-fenil	2-metoxifenil	503,8	8,96	2
2-52	2,4-ditri fluorometil-fenil	2-metoxifenil	487,8	9,75	2
2-53	2,ciano-4-trifluorometil-fenil	2-metoxifenil	444,8	6,16	2
2-54	2,4-dicloro-fenil	2-metoxifenil	419,8	6,54	2
2-55	4-cloro-2-ciano-fenil	2-metoxifenil	410,8	6,04	2
2-56	5-cloro-piridin-2-il	2-metoxifenil	387,0	9,38	3
2-57	5-cloro-3-metil-piridin-2-il	2-metoxifenil	400,8	7,83	2
2-58	3-cloro-5-metil-piridin-2-il	2-metoxifenil	400,7	7,46	2
2-59	3,5-difluoro-piridin-2-il	2-metoxifenil	388,8	7,39	2
2-60	3,5,-dimetil-piridin-2-il	2-metoxifenil	380,8	4,83	2
2-61	3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il	2-metoxifenil	454	8,65	2
2-62	5-cloro-3-metil-piridin-2-il	2-fluorofenil	388,8	7,94	2
2-63	5-cloro-3-metil-piridin-2-il	2,6-dimetilfenil	398,8	8,48	2
2-64	3-cloro-5-metil-piridin-2-il	2,6-dimetilfenil	398,8	8,07	2
2-65	3-cloro-5-trifluorometil-	2,6-dimetilfenil	452,7	9,21	2

	piridin-2-il				
2-66	3,5-difluoro-piridin-2-il	2,6-dimetilfenil	386,8	8,02	2
2-66	3,5-dimetil-piridin-2-il	2,6-dimetilfenil	378,8	5,37	2
2-67	3-cloro-5-metil-piridin-2-il	2,3-dimetilfenil	399,0	8,03	2
2-68	3,5,-dimetil-piridin-2-il	2,3-dimetilfenil	379,0	5,33	2
Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
2-69	3,5,-dicloro-piridin-2-il	2-metoxi-6-metil-fenil	436,9	10,08	2
2-70	3,5,-dimetil-piridin-2-il	3-cloro-2-metoxi-fenil	414,7	5,38	2
2-71	5-cloro-3-metil-piridin-2-il	2,3-dimetil-fenil	398,7	8,48	2
2-72	5-cloro-3-metil-piridin-2-il	éster métilico del ácido 2-benzoico	428,7	7,58	2
2-73	3,5-difluoro-piridin-2-il	éster métilico del ácido 2-benzoico	416,7	7,15	2
2-74	3,5-dimetil-piridin-2-il	éster métilico del ácido 2-benzoico	408,8	4,71	2
2-75	3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il	éster métilico del ácido 2-benzoico	482,7	8,38	2
2-76	3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il	2-fluorofenil	442,9	8,64	2
2-77	3-cloro-5-metil-piridin-2-il	éster métilico del ácido 2-benzoico	428,7	7,21	2
2-78	3,5-dimetil-piridin-2-il	2-metoxi-6-metil-fenil	394,8	7,25	2
2-79	3-metil-quinolin-2-il	2-metoxi-fenil	416,9	6,67	2
2-80	3,5-dicloro-6-metil-piridin-2-il	2-metoxi-fenil	435	8,63	2
2-81	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-metilsulfanil-fenil	461,9	6,19	4

Del mismo modo, usando el ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico como material de partida, se preparó 3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-4-fluoro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil benzamida **2-82**. MS: 430,0 (M + H)<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 5,73 minutos (método 2).

### 5 Ejemplo 3

Éster métilico del ácido (2-[(4-cloro-3(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-acético



Paso 3A: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (síntesis alternativa)

10 Al cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo (Paso 2A, 14,4 mmoles) en DCM (70 ml), enfriado con un baño de hielo, se añadió metoxi-N-metilanilina (2 g, 14,6 mmoles) en DCM (10 ml), seguido de la adición de diisopropiltilamina (3,4

ml, 18,95 mmoles) lentamente. Al término de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida en forma de un sólido (5,1 g, 96%). MS [M + H]<sup>+</sup>: 355,7; t<sub>R</sub> = 2,89 minutos (método 1)

- 5 Del mismo modo, se preparó 9,2 g (88%) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida a partir de 2-metoxi-6-metil-fenilamina (4,2 g, 30,3 mmoles). MS [M + H]<sup>+</sup>: 355,9; t<sub>R</sub> = 2,80 minutos (método 1)

Del mismo modo, se preparó 2,35 g (93%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-fluoro-2-metoxifenil)-benzamida a partir de 3-fluoro-2-metoxi-fenilamina (1g, 7,08 mmoles) con la diferencia de que la cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos=1/4) se usó para la purificación. MS [M + H]<sup>+</sup>: 359,9; t<sub>R</sub> = 2,56 minutos (método 1)

- 10 Paso 3A.1: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida

Este paso sólo se utiliza si la anilina utilizada en el paso 3A no fue N-metilada.

Se preparó 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (4,2 g) a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida (4 g, 11,3 mmoles) usando el procedimiento de la Etapa 2C. MS [M + H]<sup>+</sup>: 369,9; t<sub>R</sub> = 2,89 minutos (método 1)

- 15 Del mismo modo, se preparó 2,3 g (98%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(3-fluoro-2-metoxi-fenil) benzamida (2,3 g, 6,4 mmoles). Se utilizó la cromatografía en columna de gel de sílice para la purificación (eluyente: EtOAc/hexanos=1/4 con gradiente de hasta 2/3). MS [M + H]<sup>+</sup>: 373,9; t<sub>R</sub> = 2,44 minutos (método 1)

Paso 3B: 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida

- 20 A una solución enfriada (-70° C) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (2 g, 5,64 mmoles) en DCM (20 ml), se añadió gota a gota durante un período de 20 minutos (1,7 ml, 18 mmoles) BBr<sub>3</sub>. La temperatura de reacción se dejó aumentar hasta temperatura ambiente durante 12 horas hasta la finalización de la reacción. Después de la concentración *al vacío*, la mezcla se repartió entre DCM y agua. Se añadió NaOH 1N para aumentar el pH a ~ 5. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (gradiente de 4/1 hasta 3/2) dio la 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (1,78 g, 93%). MS [M + H]<sup>+</sup>: 341,9; t<sub>R</sub> = 2,56 minutos (método 1)

- 30 Del mismo modo se preparó 1,9 g (100%) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (2 g, 5,4 mmoles). MS [M + H]<sup>+</sup>: 355,9; t<sub>R</sub> = 2,60 minutos (método 1)

Del mismo modo se preparó 1,65 g (90%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-N-metil-benzamida a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (1,9 g, 5,1 mmoles). MS [M + H]<sup>+</sup>: 359,9; t<sub>R</sub> = 2,22 minutos (método 1)

Paso 3C: éster metílico del ácido {(2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi)-acético

- 35 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (442 mg, 1,3 mmoles), bromoacetato de metilo (0,247 ml, 2,6 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (717 mg, 5,2 mmoles) se calentó en DMF (8 ml) a 80° C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para producir el éster metílico del ácido {2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino] fenoxi}-acético (495 mg). MS [M + H]<sup>+</sup>: 413,9; t<sub>R</sub> = 2,75 minutos (método 1)

El éster metílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-butírico (0,41 g) se preparó de manera similar con un rendimiento del 72%. MS [M + H]<sup>+</sup>: 441,9; t<sub>R</sub> = 2,87 minutos (método 1)

El éster metílico del ácido 5-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-pentanoico (0,53 g) se preparó de manera similar con un rendimiento del 99%. MS [M + H]<sup>+</sup>: 456,0; t<sub>R</sub> = 2,94 minutos (método 1)

- 45 El éster metílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-3-metil-fenoxi}-butírico (0,54 g) se preparó de manera similar con un rendimiento del 85%. MS [M + H]<sup>+</sup>: 456,0; t<sub>R</sub> = 2,94 minutos (método 1)

El éster metílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-6-fluoro-fenoxi}-butírico (0,93 g) se preparó de manera similar con un rendimiento del 93%. MS [M + H]<sup>+</sup>: 460,0; t<sub>R</sub> = 2,45 minutos (método 1)

- 50 El éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-3-metil-fenoxi}-butírico (0,78 g) se preparó de manera similar con 79% rendimiento. MS [M + H]<sup>+</sup>: 498,1; t<sub>R</sub> = 2,75 minutos (método 1)



Paso 3D: éster metílico del ácido (2-{4-Chloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil}-metil-amino)-fenoxi)-acético

5 Una mezcla del éster metílico del ácido {2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-acético (495 mg, 1,2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (457 mg, 1,8 mmoles), Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mg, 2,4 mmoles), acetato de potasio (352 mg, 3,6 mmoles) en dioxano (10 ml) se desgasificó por burbujeo de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y luego se calentó bajo condición sellada a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (3/7) proporcionó el éster metílico del ácido (2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenoxi)-acético (0,61g, rendimiento del 100%). MS [M + H]<sup>+</sup>: 460,1; t<sub>R</sub> = 2,56 minutos (método 1)

De manera similar, los compuestos siguientes se prepararon a partir de los bromuros de arilo correspondientes:

Éster metílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenoxi)-butírico (0,47 g, 100% de rendimiento) MS [M + H]<sup>+</sup>: 488; t<sub>R</sub> = 2,99 minutos (método 1)

15 Éster metílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenoxi)-butírico (0,6 g, 100% de rendimiento) MS [M+H]<sup>+</sup>: 502,0; t<sub>R</sub> = 2,74 minutos (método 1)

Éster metílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-6-fluoro-fenoxi)-butírico (0,6 g, 100% de rendimiento) MS [M + H]<sup>+</sup>: 506,2; t<sub>R</sub> = 2,59 minutos (método 1)

Éster terc-butílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenoxi)-butírico (0,39 g, rendimiento 91%) MS [M + H]<sup>+</sup>: 544,2; t<sub>R</sub> = 2,81 minutos (método 1).

20 Paso 3D.1: síntesis alternativa del éster terc-butílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenoxi)-butírico

25 Se disolvió 2-amino-m-cresol (4,9 g, 40 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (90 ml) y agua (80 ml) que contenía NaHCO<sub>3</sub> (6,7 g, 80 mmoles) con agitación vigorosa. Se añadió cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo (10,1 g, 40 mmoles, Paso 2A) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los precipitados resultantes se filtraron, se lavaron con agua y terc-butil metil éter, y después se secaron para dar la 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-6-metil-fenil)-benzamida (11,3 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 339,7/341,7; t<sub>R</sub> = 2,36 minutos (método 1)

30 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-6-metil-fenil)-benzamida (11,3 g, 33,2 mmoles), t-butil-4 bromobutirato (8,2 g, 36,6 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,2 g, 66,5 mmoles) se calentó en DMF (100 ml) a 60° C durante 14 horas. Después, la mezcla se concentró para eliminar DMF y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para dar un sólido rojo, que se lavó adicionalmente con éter para producir un polvo blanco como el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-4-cloro-benzoilamino)-3-metil-fenoxi]-butírico (10,2 g). MS [M-(t-Bu) + H]<sup>+</sup>: 425,8/427,8; t<sub>R</sub> = 2,79 minutos (método 1)

35 A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-4-cloro-benzoilamino)-3-metil-fenoxi]-butírico (10,2 g, 21,3 mmoles) en DMF seca (100 ml) a 0° C bajo N<sub>2</sub>, se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,7 g, 42,6 mmoles) en varias porciones con agitación. Se añadió 10 minutos más tarde, yodometano (2,0 ml, 32,1 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente por la eliminación del baño de hielo y se continuó agitando durante 1 hora. Después se añadió agua (10 ml) y los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, después se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para producir el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-3-metil-fenoxi}-butírico (9,5 g).

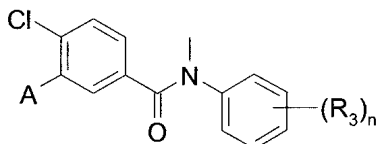
45 Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-3-metil-fenoxi}-butírico (6,1 g, 12,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,7 g, 18,5 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,73 g, 1,0 mmoles) y acetato de potasio (3,6 g, 36,9 mmoles) en dioxano (80 ml) se desgasificó por burbujeo de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se calentó en condición de sellado a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó adicionalmente con acetato de etilo. Las soluciones combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) proporcionó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenoxi)-butírico (6,5 g) como un aceite de color amarillo claro.

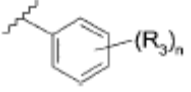
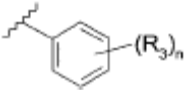
Se preparó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino-fenoxi)-butírico de forma similar. MS [M + H-iso-buteno]<sup>+</sup>: 474,2; t<sub>R</sub> = 2,72 minutos (método 1)

Paso 3E: éster metílico del ácido (2-{[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino-fenoxi)-ácético

Una mezcla del éster metílico del ácido (2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino-fenoxi)-acético (45 mg, 0,11 mmoles), 5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (25 mg, 0,12 mmoles), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,5 mg, 0,0056 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (600 µl), se calentó a 95° C durante 12 horas. La mezcla se purificó después por una filtración por LCMC preparativa para dar el éster metílico del ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino-fenoxi)-acético **3-1**. MS [M + H]<sup>+</sup>:459,0; t<sub>R</sub> = 7,70 minutos; (método 2)

Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos descritos anteriormente.

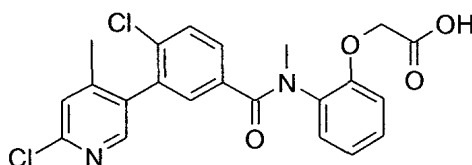


Ejemplo	A		lón de MS	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
3-1	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[metoxicarbonil-metoxi]-fenil	459,0	7,70	2
3-2	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil-propiloxi)-fenil	487,0	8,21	2
3-3	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[metoxicarbonil-metoxi]-fenil	450,0	7,3	2
3-4	4-cloro-6-metil-piridin-3-il	2-[metoxicarbonil-metoxi]-fenil	459,0	6,13	2
3-5	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	500,9	8,80	2
3-6	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	504,9	8,60	2
3-7	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	521,3	8,89	2
3-8	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	478,1	7,76	2
3-9	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	491,9	8,38	2
3-10	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	531,8	8,88	2
3-11	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-6-meti-fenil	545,8	9,09	2
3-12	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	549,9	8,92	2
3-13	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	539,3	9,08	2
3-14	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	504,9	8,60	2
3-15	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(metoxicarbonil)-propiloxi]-fenil	495,9	8,21	2
Ejemplo	A		lón de MS	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC

3-16	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	577,2	10,54	2
3-17	3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	596,9	10,68	2
3-18	3-ciano-quinolin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	569,9	2,77	1
3-19	3-ciano-quinolin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	499,7	10,61	2
3-20	4-ciano-2-metil-fenil	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	519,8	2,63	1
3-21	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	517,9	2,89	1
3-22	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	531,8	10,35	2
3-23	4-cloro-2-cianofenil	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propiloxi]-fenil	482,9	6,63	4

## Ejemplo 4

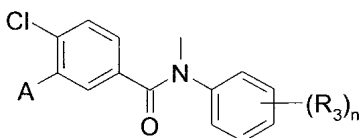
Ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-acético

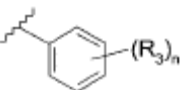


## 5 Paso 4A: ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-acético

El éster metílico del ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-acético (10 mg, 0,02 mmoles) fue disuelto en THF (300  $\mu$ l) y se añadió LiOH 1 M (100  $\mu$ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que LCMS indicó que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. La capa orgánica se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por LCMS preparativa para dar el ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-acético **4-1**. MS [M + H]<sup>+</sup>: 445,0; t<sub>R</sub> = 6,75 minutos, (método 2)

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente. En los casos en que la molécula estaba sustituida con un grupo ciano cabe señalar que el hidróxido de litio se añadió en 3 porciones durante un periodo de 90 minutos. Típicamente a 0,04 mmoles del éster de partida en 200  $\mu$ l de THF, se añadió una solución de LiOH (60  $\mu$ l) 1 N en porciones de 3 x 20  $\mu$ l cada 30 minutos. La reacción se dejó proceder durante 4 horas.

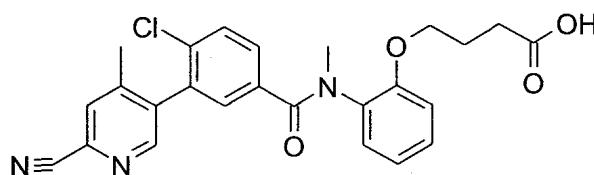


Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
4-1	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[(hidroxicarbonil)-metoxi]-fenil	445,0	6,75	2
4-2	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	473,0	7,17	2
4-3	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	486,8	7,71	2
4-4	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(hidroxicarbonil)-	490,8	7,49	2

		propiloxi]-fenil			
4-5	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[4-(hidroxicarbonil)-butiloxi]-fenil	487,0	7,42	2
4-6	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	507,1	4,82	2
4-7	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	525,1	3,77	2
4-8	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	477,9	7,35	2
4-9	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	481,9	7,12	2
4-10	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	517,8	7,84	2
4-11	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	531,8	8,15	2
4-12	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	3-fluoro-2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	535,8	7,88	2

## Ejemplo 5

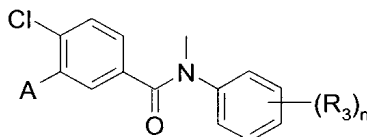
Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico

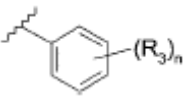


## 5 Paso 5A: ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico

Se agitó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico (60 mg, 0,12 mmoles) en una mezcla de DCM (400  $\mu$ l) y TFA (400  $\mu$ l) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por LCMS preparativa para dar el ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-butírico **5-1**. MS [M + H]<sup>+</sup>: 463,7; t<sub>R</sub> = 3,46 minutos, (método 2)

## 10 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.

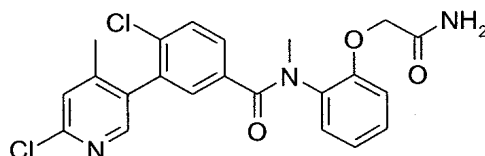


Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método
5-1	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	463,7	3,46	2
5-2	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	521,2	8,13	2
5-3	3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	540,8	8,17	2
5-4	3-ciano-quinolin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-6-metil-fenil	513,8	4,78	2

		fenil			
5-5	3-ciano-quinolin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	500,2	24,60	5
5-6	4-cloro-2-ciano-fenil	2-[3-(hidroxicarbonil)-propiloxi]-fenil	482,8	7,81	2

## Ejemplo 6

N-(2-carbamoilmetoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida



## 5 Paso 6A: N-(2-carbamoilmetoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida

El éster metílico del ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-acético (28 mg, 0,06 mmoles) se disolvió en amoníaco 7 N en MeOH (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y se recogió en MeOH, se filtró y se lavó con metanol para dar la N-(2-carbamoil-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida **6-1**. MS [M + H]<sup>+</sup>: 444,0; t<sub>R</sub>=6,25 minutos; (método 2)

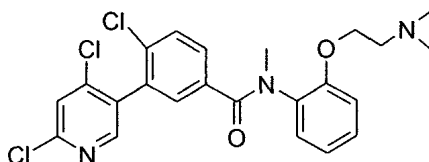
10

Del mismo modo, se prepararon la N-[2-(3-carbamoil-propoxi)-fenil]-4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida **6-2**, MS [M + H]<sup>+</sup>: 472,0; t<sub>R</sub> = 6,51 minutos; (método 2) y

La N-[2-(4-carbamoil-butoxi)-fenil]-4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida **6-3**, MS [M + H]<sup>+</sup>: 485,9; t<sub>R</sub>=6,87 minutos; (método 2).

## 15 Ejemplo 7

4-cloro-3-(4,6-dicloro-piridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida



## Paso 7A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida

Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (404 mg, 1,18 mmoles, Paso 3B), β-dimetilaminobromuro bromhidrato (553 mg, 2,38 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (655 mg, 4,75 mmoles) se calentó en DMF (7 ml) a 80° C durante 14 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (gradiente de 95/5 a 9/1) para dar la 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida (97 mg). MS [M + H]<sup>+</sup>: 412,7; t<sub>R</sub> = 2,24 minutos (método 1)

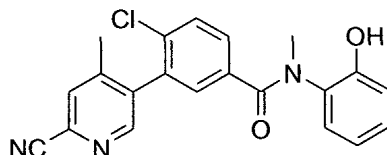
## 25 Paso 7B: 4-cloro-3-(4,6-dicloro-piridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida

Una mezcla de dioxano (1,0 ml) que contenía 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida (44,0 mg, 0,11 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0,01 mmoles), P(t-Bu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> (7 mg, 0,022 mmoles), KF (22 mg, 0,38 mmoles) y ácido 2,4-dicloropiridina-5-borónico (21 mg, 0,11 mmoles) se desgasificó por burbujeo de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y luego se selló y se calentó a 110° C durante la noche. La mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa para producir la 4-cloro-3-(4,6-dicloro-piridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-benzamida **7-1** MS [M + H]<sup>+</sup>: 478,0; t<sub>R</sub>= 5,26 minutos (método 2)

30

## Ejemplo 8

## 4-Cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida

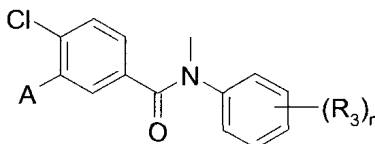


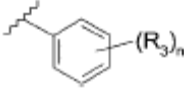
## Paso 8A: 4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

- 5 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (485 mg, 1,42 mmoles, Paso 3B), bis(pinacolato)diboro (0,543 g, 2,1 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (83 mg, 0,11 mmoles) y acetato de potasio (419 mg, 4,3 mmoles) en dioxano (10 ml) se desgasificó por burbujeo de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se calentó en condición de sellado a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración seguida por purificación
- 10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4 hasta 2/3) dio 4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (540 mg). MS [M + H]<sup>+</sup>: 388,1; t<sub>R</sub> = 2,74 minutos (método 1)

## Paso 8B: 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida

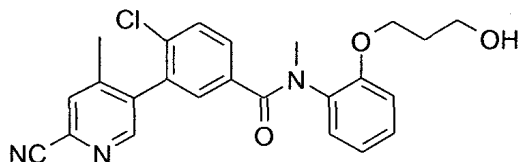
- 15 Una mezcla de 4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (100 mg, 0,26 mmoles), 5-bromo-4-metil-piridina-2-carbonitrilo (61 mg, 0,31 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0,65 mmoles) en dioxano (1,2 ml), se calentó a 95° C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. Cromatografía en gel de sílice en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano (1/4 hasta 4/1)) dio la 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida **8-1** (68 mg).
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.



Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos) método 1
8-1	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-hidroxifenil	378,1	2,22
8-2	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-hidroxifenil	387,0	2,27
8-3	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-hidroxifenil	421,0	2,36
8-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-hidroxifenil	432,0	2,32
8-5	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-hidroxi-6-metil-fenil	392,1	2,25
8-6	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-hidroxi-6-metil-fenil	435,1	2,41
8-7	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-hidroxi-6-metil-fenil	446,1	2,33

## Ejemplo 9

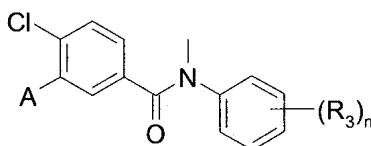
## 4-Cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida



## Paso 9A: 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida

- 5 Se agitó una mezcla de 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida **8-1** (50 mg, 0,13 mmoles), 4-bromopropanol (18  $\mu$ l, 0,2 mmoles) y  $K_2CO_3$  (55 mg, 0,40 mmoles) en DMF (0,4 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y luego se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2/3) hasta 100% de EtOAc para producir la 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida (30 mg). Ejemplo 1. MS  $[M+H]^+$ : 436,1;  $t_R$  = 2,19 minutos (método 1)

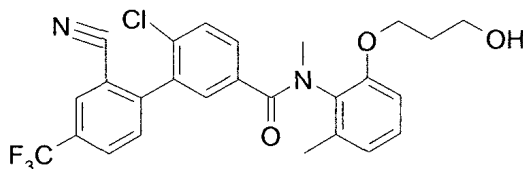
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.



Ejemplo	A		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
9-1	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil	436,1	2,18	1
9-2	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil	445,1	2,26	1
9-3	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil	479,1	2,33	1
9-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil	490,1	2,30	1
9-5	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil	449,9	7,00	2
9-6	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil	492,1	2,40	1
9-7	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil	504,1	2,34	1

## Ejemplo 10

## 4-Cloro-3-(2-ciano-4-trifluorometil-fenil)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida



## Paso 10A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida

- 5 Se añadió 3-bromo-1-propanol (2,48 ml, 27,3 mmoles) a una solución de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (6,47 g, 18,3 mmoles, Etapa 3B) en DMF (80 ml). A esto se añadió  $K_2CO_3$  (3,3 g, 24 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. En este momento la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua primero y luego con solución de salmuera. El filtrado orgánico se evaporó y el residuo se purificó usando
- 10 cromatografía en columna en un gradiente de 50% acetato de etilo a 60% acetato de etilo en hexanos dando la 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida (5,7 g, 76%). MS  $[M+H]^+$ : 413,9;  $t_R$  = 2,29 minutos (método 1)

- Del mismo modo, se preparó la 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida a partir de la correspondiente 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (paso 3B). MS  $[M+H]^+$ : 399,6;  $t_R$  = 2,21 minutos (método 1)
- 15

## Paso 10B: 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

- Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida (5,5 g, 13,4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (5,1 g, 20,0 mmoles),  $PdCl_2(dppf)_2$  (781,7 mg, 1,1 mmoles) y KOAc (3,92 g, 40,1 mmoles) en dioxano (70 ml), a 95° C durante aproximadamente 16 horas después de la desgasificación del disolvente con una corriente de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró sobre una almohadilla de celita. La almohadilla se lavó adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron con  $MgSO_4$ . El filtrado de éste se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 20% acetato de etilo en hexano) para proporcionar
- 20 la 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (5,5 g) MS  $[M+H]^+$ : 460,1;  $t_R$  = 2,47 minutos (método 1).
- 25

De manera similar, se preparó la 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida. MS  $[M+H]^+$ : 446,0;  $t_R$  = 2,42 minutos (método 1)

## Paso 10C: 4-cloro-3-(2-ciano-4-trifluorometil-fenil)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida

- 30 Se calentó una mezcla de 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (206 mg, 0,45 mmoles), 2-bromo-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (75 mg, 0,3 mmoles),  $Pd(PPh_3)_4$  (34,7 mg, 0,03 mmoles), y  $Na_2CO_3$  (190,8 mg, 1,8 mmoles) en dioxano/agua (9/1, 1,5 ml), a 95° C durante aproximadamente 16 horas después de la desgasificación del disolvente con una corriente de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.
- 35 La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera y se secó con  $MgSO_4$ . El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por CFF preparativa [eluyente: 40% de acetona en hexano] para dar la 4-cloro-3-(2-ciano-4-trifluorometil-fenil)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-6-metil-fenil]-N-metil-benzamida **10-1** (120 mg) MS  $[M+H]^+$ : 502,9;  $t_R$  = 8,15 minutos (método 2).

- De manera similar, se preparó la 4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida **10-2** MS  $[M+H]^+$ : 471,9;  $t_R$  = 6,89 minutos (método 2).
- 40



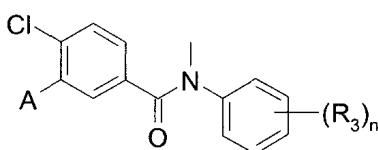
## Ejemplo 11

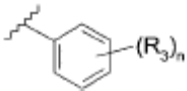
Ácido 3-(2-([4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico

Paso 11 A: ácido 3-(2-([4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico

5 A una mezcla de 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida **9-1** (30 mg, 0,07 mmoles) en acetonitrilo (0,25 ml) y diclorometano (0,25 ml), se añadió una solución de peryodato de sodio (40 mg, 0,19 mmoles) en agua (0,4 ml) seguido de cloruro de rutenio (III) (2 mg, 0,0096 mmoles). La mezcla se agitó 15 minutos, se diluyó con MeOH, se agitó durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se purificó por LCMS preparativa para dar el ácido 3-(2-([4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico **11-1**. MS [M+H]<sup>+</sup>: 449,8; t<sub>R</sub> = 6,76 minutos (método 2).

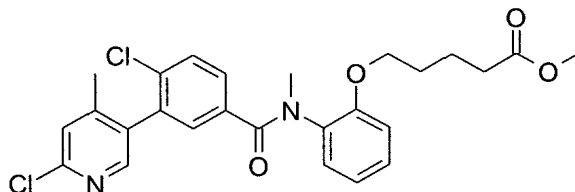
10 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.



Ejemplo	A		MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos) método 2
11-1	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-fenil	449,8	6,76
11-2	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-fenil	458,8	7,13
11-3	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-fenil	492,9	7,60
11-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-fenil	503,8	7,62
11-5	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-6-metil-fenil	506,9	7,88
11-6	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-6-metil-fenil	463,9	7,04
11-7	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-6-metil-fenil	517,8	7,85
11-8	2-ciano-4-trifluorometil-fenil	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-6-metil-fenil	516,8	8,17
11-9	3-ciano-quinolin-2-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etoxi]-fenil	485,9	6,96

## Ejemplo 12

Éster metílico del ácido 5-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-pentanoico



Paso 12A: 4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida

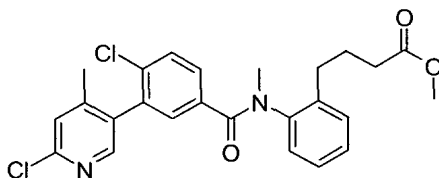
- 5 Se calentó una mezcla de 4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (100 mg, 0,26 mmoles, paso 8A), 5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (200 mg, 0,52 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (2,5 ml), a 100° C durante 12 horas. La mezcla se secó *al vacío* en presencia de gel de sílice y se cromatografió directamente sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano (1/4 hasta 2/3)) para dar la 4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (120 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 387,0; t<sub>R</sub> = 2,27 minutos (método 1)
- 10

Paso 12B: éster metílico del ácido 5-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-pentanoico

- Se agitó una mezcla de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (108 mg, 0,28 mmoles), metilvalerato de bromo (60 µl, 0,42 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 mg, 0,84 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) hasta 1/3 para dar el éster metílico del ácido 5-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-pentanoico **12-1** (50 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 501; t<sub>R</sub> = 8,52 minutos (método 1)
- 15

## Ejemplo 13

- 20 Éster metílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico



Paso 13A: 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona

- A una solución de α-tetralona (10 g, 68,5 mmoles) en MeOH anhidro (175 ml), se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (7,6 g, 109,6 mmoles) y trietilamina (15,3 ml, 109,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de la eliminación del disolvente *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío* para dar la oxima bruta 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (12 g). MS [M+H]<sup>+</sup>: 162,1; t<sub>R</sub> = 2,03 minutos (método 1)
- 25

- A la oxima 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (5 g, 31 mmoles), se añadió PPA (50 g) y la mezcla se calentó a 120° C durante 4,5 horas. Mientras que estaba caliente la mezcla se inactivó en una suspensión de hielo y agua y se agitó vigorosamente hasta que se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se aclaró con agua para dar la 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (3,1 g). MS [M+H]<sup>+</sup>: 162,0; t<sub>R</sub> = 1,76 minutos (método 1)
- 30

Paso 13B: éster metílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-butírico

- Se añadió a 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (1 g, 6,2 mmoles) en MeOH (8 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 70° C durante una hora adicional. El disolvente se eliminó y se añadieron DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se basificó con
- 35

solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío para dar el éster metílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-butírico (0,93 g) MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194,1;  $t_R$  = 1,49 minutos (método 1)

Paso 13C: éster metílico del ácido 4-[2-(3-bromo-4-cloro-benzoilamino)-fenil]-butírico

5 Se añadió al cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo (1,09 g, 4,3 mmoles) en DCM (30 ml) enfriado en un baño de hielo, el éster metílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-butírico (0,85 g, 4,4 mmoles), seguido de la adición de diisopropilamina (1 ml, 5,6 mmoles) lentamente. Tras la finalización de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó adicionalmente con DCM, se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{HCl}$  1N, y salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el éster metílico del ácido 4-[2-(3-bromo-4-cloro-benzoilamino)-fenil]-butírico (1,8 g). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 411,7;  $t_R$  = 2,45 minutos (método 1)

Paso 13D: éster metílico del ácido 4-[2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil]-butírico

15 Se añadió al éster metílico del ácido 4-[2-(3-bromo-4-cloro-benzoilamino)-fenil]-butírico (1,04 g, 2,54 mmoles) en DMF (10 ml) a de 0-5° C,  $\text{NaH}$  (152 mg, 3,81 mmoles, 60% en aceite mineral) en dos porciones. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0° C y 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de yodometano (316  $\mu\text{l}$ , 5,08 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico. La capa orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) hasta hexano/acetato de etilo (3/2) proporcionó el éster metílico del ácido 4-[2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil]-butírico (1,0 g). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 426,0;  $t_R$  = 2,46 minutos (método 1)

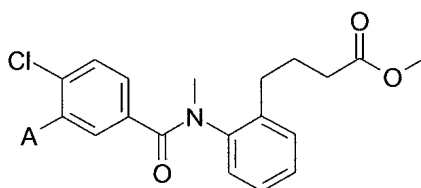
Paso 13E: éster metílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico

25 Una mezcla del éster metílico del ácido 4-[2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil]-butírico (500 mg, 1,18 mmoles), bis(pinacolato)diboro (448 mg, 1,76 mmoles),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (69 mg, 0,094 mmoles) y acetato de potasio (347 mg, 3,54 mmoles) en dioxano (10 ml) se desgasificó por burbujeo de  $\text{N}_2$  durante 5 minutos y después se calentó en condiciones selladas a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4 hasta 2/3) dio el éster metílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico como un aceite (601 mg). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 472,2;  $t_R$  = 2,57 minutos (método 1)

Paso 13F: éster metílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico

35 Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(2[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico (50 mg, 0,11 mmoles), 5-bromo-2-cloro-piridina (26 mg, 0,13 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (6 mg, 0,005 mmoles), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36 mg, 0,18 mmoles) en dioxano (0,6 ml), se calentó a 100° C durante 12 horas. La mezcla se purificó después de una filtración por HPLC MS preparativa para dar el éster metílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico **13-1**. MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 470,9;  $t_R$  = 8,41 minutos (método 2).

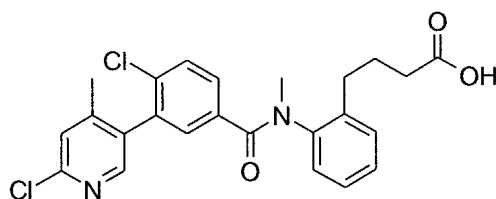
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.



Ejemplo	A	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (min)	Método de HPLC
13-1	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	470,9	8,41	2
13-2	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	461,9	7,95	2
13-3	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	516,2	8,86	2
13-4	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	504,9	8,92	2

## Ejemplo 14

Ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico



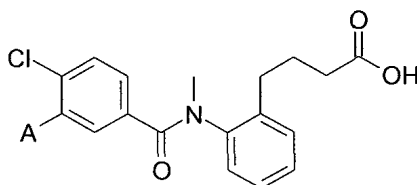
5

Paso 14A: ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico

El éster metílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico **13-1** (9 mg, 0,019 mmoles) se disolvió en THF (0,2 ml) y se añadió LiOH 1 M (0,15 ml). Después de 1 hora se añadió adicional LiOH 1 N (0,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que LCMS indicó que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~ 5, se añadió MeOH y se purificó por LCMS preparativa para dar el ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico **14-1**. MS [M+H]<sup>+</sup>: 456,9; t<sub>R</sub> = 7,33 minutos (método 2)

10

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.

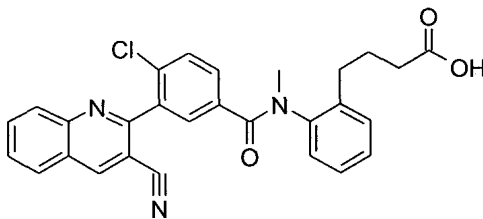


Ejemplo	A	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
14-1	6-cloro-4-metil-piridin-3-il	456,9	7,33	2
14-2	4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il	491,1	7,82	2
14-3	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	448,2	6,97	2
14-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	502,1	7,77	2

15

## Ejemplo 15

Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)]-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico



Paso 15A: ácido 4-(2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil)-butírico

- 5 A una solución del éster metílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,11 g, 2,6 mmoles, paso 13D) en THF (8 ml), se añadió LiOH 2 N (6,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N a la mezcla de reacción para producir un pH ~ 2 seguido de extracción con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron *a*/  
 10 vacío para proporcionar 1,1 g del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico como un sólido blanco. MS [M+H]<sup>+</sup>: 411,7; t<sub>R</sub> = 2,57 minutos, (método 1)

Paso 15B: éster terc-butílico del ácido 4-(2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil)-butírico

- 15 A una solución enfriada (0° C) del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,07 g, 2,60 mmoles) en DCM anhidro (10 ml), se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,34 ml, 3,90 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró a vacío y se volvió a disolver en diclorometano anhidro (5 ml). Se añadió una solución de t-butanol (960 mg, 13 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con DCM, la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos: 1/4 con gradiente hasta EtOAc/hexanos 1/3) proporcionó 1,1 g del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil} butírico como un aceite incoloro. MS [M+H]<sup>+</sup> (fragmento): 411,7 (f; t<sub>R</sub> = 3,10 minutos, (método 1)

Paso 15C: éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico

- 25 Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,0 g, 2,14 mmoles), bis(pinacolato)diboro (816 mg, 3,21 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mg, 0,1117 mmoles) y acetato de potasio (629 mg, 6,42 mmoles) en dioxano (20 ml) se desgasificó por burbujeo de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se calentó en condiciones selladas a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico (1,1 g). MS [M+H]<sup>+</sup>: 514,0; t<sub>R</sub> = 3,24 minutos (método 1)

Paso 15D: éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico

- 35 Una mezcla de THF (0,5 ml) y agua (0,133 ml) que contenía el éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico (70 mg, 0,14 mmoles), 2-cloro-3-metilquinolina (24 mg, 0,125 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (11 mg, 0,012 mmoles), P(t-Bu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> (7 mg, 0,024 mmoles) y KOH (28 mg, 0,5 mmoles), se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y después se calentó a 70° C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente EtOAc/hexanos: 1/4 con gradiente hasta EtOAc/hexanos: 1/1) dio 20 mg del éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico MS: 539,9 (M+H)<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2,99 minutos (método 1)

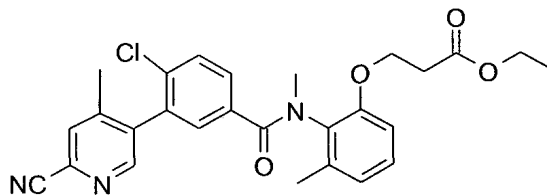
40

Paso 15E: ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico

Se agitó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico (20 mg, 0,037 mmoles) en una mezcla de DCM (0,2 ml.) y TFA (0,2 ml) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por LCMS preparativa para dar el ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico **15-1**. MS  $[M+H]^+$ : 483,9;  $t_R$  = 7,05 minutos, (método 2).

Ejemplo 16

Éster etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-6-metil-fenoxi)-propiónico



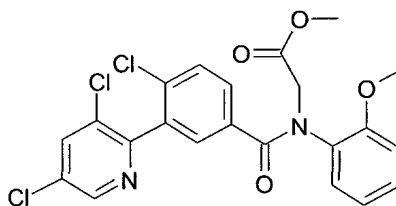
Paso 16A: éster etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-6-metil-fenoxi)-propiónico

A una solución del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-6-metil-fenoxi)-propiónico (160 mg, 0,35 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de oxalilo (45,2  $\mu$ l, 0,52 mmoles) y 1 gota de DMF. La solución se agitó durante 30 minutos antes de la adición de etanol (5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos más momento en el cual el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por CCF preparativa [eluyente: 50% acetato de etilo en hexano] para producir el éster etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-6-metil-fenoxi)-propiónico **16-1** (125 mg). MS  $[M+H]^+$ : 492,4;  $t_R$  = 5,45 minutos (método 4).

De manera similar se preparó el éster etílico del ácido, 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **16-2**. MS  $[M+H]^+$ : 532,2;  $t_R$  = 30,78 minutos (método 5).

Ejemplo 17

20 Éster metílico del ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxi-fenil)-amino]-acético



Paso 17A: 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida (2 g, 5,85 mmoles, paso 2B), bis(pinacolato)diboro (2,23 g, 8,78 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (342 mg, 0,47 mmoles), y acetato de potasio (1,72 g, 17,6 mmoles) en dioxano (40 ml) se desgasificó por burbujeo a través de N<sub>2</sub> durante 5 minutos y luego se calentó en condiciones de sellado a 95° C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2/3) dio 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,3 g). MS  $[M+H]^+$ : 387,8;  $t_R$  = 3,15 minutos (método 1)

30 Paso 17B: 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida

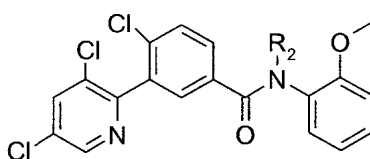
Una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (5,85 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (340 mg, 0,29 mmoles) se añadió a una mezcla desgasificada de 4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,2 g, 5,85 mmoles) y 2-bromo-3,5-dicloro-piridina (1,47 g, 6,44 mmoles) en tolueno (30 ml) y EtOH (6 ml). La mezcla se calentó a 100° C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y

salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración la mezcla se recogió en EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc (3x), MeOH y éter para dar 1,6 g de la 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida. MS [M+H]<sup>+</sup>: 406,9; t<sub>R</sub> = 3,03 minutos (método 1)

Paso 17C: éster metílico del ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxi-fenil)-amino]-acético

- 5 Se añadió a 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida (40 mg, 0,1 mmoles) en DMF (0,6 ml) a de 0-5° C, NaH (8 mg, 0,2 mmoles, al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. Tras la adición de bromometilacetato (21 µl, 0,2 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La adición de MeOH (0,3 ml) fue seguida de filtración y purificación en HPLC preparativa para proporcionar el éster metílico del ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxi-fenil)-amino]-acético **17-1**.

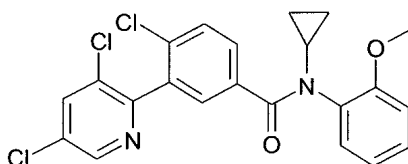
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.



Ejemplo	R <sub>2</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos) método 2
17-1	éster metílico del ácido acético	478,6	9,92
17-2	etilo	434,7	8,73
17-3	éster metílico del ácido 4-butírico	506,7	8,68

Ejemplo 18

- 15 4-Cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida



Paso 18A: éster metílico del ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico

- 20 A una suspensión del ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico (10 g, 42,6 mmoles) en MeOH (100 ml), enfriada con baño de hielo, se añadió cloruro de acetilo (30,4 ml, 0,43 moles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró para producir el éster metílico del ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico como un sólido amarillo (10,6 g). RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ, 8,28 (1H, s), 7,91 (1H, s ancho), 7,52 (1H, s ancho), 3,92 (3H, s)

Paso 18B: éster metílico del ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico

- 25 Una mezcla del éster metílico del ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico (3,13 g, 12,6 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,79 g, 18,8 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,74 g, 1,0 mmoles), y KOAc (3,69 g, 37,7 mmoles) en DMF (50 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 95° C durante 12 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/9) dio el éster metílico del ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (3,5 g). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 2,1, 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,85 (3H, s), 1,31 (12H, s)

Paso 18C: éster metílico del ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico

Una mezcla de 2-bromo-3,5-dicloropiridina (2,72 g, 12 mmoles), éster metílico del ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (1,78 g, 6 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (9,0 ml, 18 mmoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,35 g, 0,3 mmoles) en tolueno/etanol (30 ml/6 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 90° C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (5/95) dio el éster metílico del ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico (1,8 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 315,6, t<sub>R</sub> = 8,505 minutos (método 2)

Paso 18D: ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico

Una mezcla de THF (15 ml) y agua (1 ml) que contenía el éster metílico del ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico (1,7 g, 5,4 mmoles) y LiOH.H<sub>2</sub>O (0,68 g, 16,1 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua y se secó. La filtración y concentración dio el ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico como un sólido blanco (1,4 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 301,6, t<sub>R</sub> = 7,048 minutos (método 2)

Paso 18E: ciclopropil-(2-metoxi-fenil)-amina

A una mezcla de 2-metoxianilina (3 g, 24,3 mmoles), HOAc (100 ml) y MeOH (50 ml), se añadió gota a gota a temperatura ambiente [(1-etoxiciclo-propil)oxi]-trimetilsilano (5,6 ml, 28,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo a 65° C durante 3 horas y posteriormente se concentró al vacío.

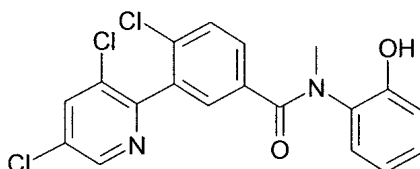
Una mezcla de NaBH<sub>4</sub> (1,84 g, 48,6 mmoles) en THF anhidro (25 ml) se enfrió a 5° C y se añadió gota a gota BF<sub>3</sub>. Et<sub>2</sub>O (6,1 ml, 50 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 1 hora a 5° C, después se añadió gota a gota el aceite bruto de la etapa anterior disuelto en THF (12 ml) a de 5-10° C en un período de tiempo de 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a reflujo durante 2 horas, se inactivó en agua (100 ml) y se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar 4,1 g de ciclopropil-(2-metoxi-fenil)-amina como un aceite que se usó sin purificación adicional. MS [M+H]<sup>+</sup>: 164,0; t<sub>R</sub> = 2,46 minutos (método 1).

Paso 18F: ácido 4-cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida

Se añadió al ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico (60 mg, 0,2 mmoles) en DCM seco (0,6 ml) DMF (1 gota) seguido de la adición lenta de cloruro de oxalilo (30 µl, 0,34 mmoles). La mezcla se agitó durante 2,5 horas, después se concentró para dar el correspondiente cloruro de 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoilo que se disolvió en DCM (1 ml). Se añadieron lentamente ciclopropil-(2-metoxi-fenil)-amina (55 mg, 0,34 mmoles), seguido de diisopropiletilamina (71 µl, 0,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró y se purificó por LCMS preparativa para producir 4-cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-benzamida **18-1**. MS (M+H)<sup>+</sup>: 446,9, t<sub>R</sub> = 8,59 minutos (método 2)

Ejemplo 19

4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida



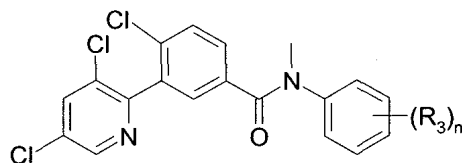
Paso 19A: 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida

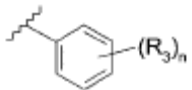
Se añadió al ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoico, (100 mg, 0,33 mmoles) DMF (1 gota) en DCM seco (1 ml) seguido de la adición de cloruro de oxalilo (35 µl, 0,40 mmoles) lentamente. La mezcla se agitó durante 2,5 horas, a continuación se concentró para dar el cloruro de 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-benzoilo, que se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió 2-metilamino-fenol (45 mg, 0,36 mmoles) seguido de la lenta adición de diisopropiletilamina (88 µl, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró



y purificó por CCF preparativa (DCM/MeOH = 9/1) seguido por LCMS preparativa para producir 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida **19-1**. MS (M+H)<sup>+</sup>: 409,0, t<sub>R</sub> = 7,55 minutos (método 2).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.

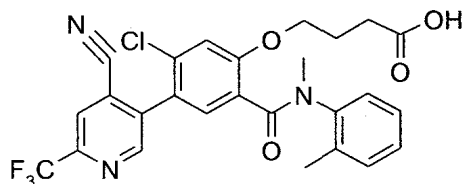


Ejemplo		MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
19-1	2-hidroxi-fenil	409,0	7,55	2
19-2	2-metoxi-fenil	420,8	8,29	2
19-3	3-fluoro-fenil	410,7	8,40	2
19-4	4-fluoro-fenil	409,6	8,34	2
19-5	fenil	390,7	8,22	2
19-6	éster metílico del ácido 2-benzoico	448,6	8,06	2
19-7	3-cloro-2-metoxi-fenil	456,6	8,78	2
19-8	2,6-dimetil-fenil	418,7	8,90	2
19-9	3-metoxi-fenil	420,7	8,21	2
19-10	2,3-dimetil-fenil	418,7	8,90	2

5

## Ejemplo 20

Ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico



Paso 20A: cloruro de 4-cloro-2-fluoro-3-nitro-benzoilo

- 10 Se añadió al ácido 4-cloro-2-fluoro-3-nitro-benzoico (5,0 g, 22,8 mmoles) suspendido en DCM seco (60 ml) DMF (0,5 ml) seguido de la lenta adición de cloruro de oxalilo (2,4 ml, 27,3 mmoles, 2 M en DCM). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se concentró para producir el cloruro de 4-cloro-2-fluoro-3-nitro-benzoilo como un sólido amarillo

Paso 20B: 4-cloro-2-fluoro-N-metil-5-nitro-N-o-tolil-benzamida

- 15 Al cloruro de 4-cloro-2-fluoro-3-nitro-benzoilo en DCM (60 ml), enfriado con un baño de hielo, se añadió lentamente trietilamina (6,3 g, 45,5 mmoles), seguido de la adición gota a gota de N-metil-o-toluidina (3,8 ml, 27,3 mmoles). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 12 horas, seguida de la partición entre DCM y agua. La capa

orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración proporcionó la 4-cloro-2-fluoro-N-metil-5-nitro-N-o-tolil-benzamida en forma de un sólido amarillo (6,6 g). MS: (M+H)<sup>+</sup>: 322,8, t<sub>R</sub> = 2,42 minutos (método 1);

Paso 20C: 5-amino-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida

- 5 Se agitó 4-cloro-2-fluoro-N-metil-5-nitro-N-o-tolil-benzamida (6,6 g, 20,3 mmoles) vigorosamente en una mezcla de agua (30 ml) y THF (30 ml) que contenía Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (17,6 g, 101,2 mmoles) durante 12 horas. La capa orgánica entonces se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración proporcionó la 5-amino-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida en forma de un sólido bruto que se lavó con éter para dar un producto amarillo claro (3,3 g). MS: (M+H)<sup>+</sup>: 292,9, t<sub>R</sub> = 1,90 minutos (método 1).

Paso 20D: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida

- 15 A una solución de acetonitrilo (45,0 ml) que contenía CuBr<sub>2</sub> (3,2 g, 14,3 mmoles) y n-butilnitrito (1,7 ml, 14,3 mmoles) calentada a 65° C con agitación, se añadió 5-amino-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida (3,2 g, 11,0 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml) gota a gota. Después de 2 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración dio un aceite que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1/5) para dar 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro (3,1 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 355,8; t<sub>R</sub> = 2,61 minutos (método 1)

- 20 Paso 20E: 5-bromo-4-cloro-2-metoxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida

- 25 Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-metil-N-o-tolil-benzamida (2,5 g, 7,0 mmoles) se calentó en MeONa/MeOH (20 ml, 25%) a 55° C durante 12 horas, después se concentró y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 3 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1/4) dio 5-bromo-4-cloro-2-metoxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida (2,75 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 367,8; t<sub>R</sub> = 2,51 minutos (método 1)

Paso 20F: 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida

- 30 A una solución de DCM (15,0 ml) que contenía 5-bromo-4-cloro-2-metoxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida (2,75 g, 7,5 mmoles) a -78° C, se añadió BBr<sub>3</sub> (38,0 ml, 1 M en DCM) gota a gota. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar un sólido que se lavó con éter para dar 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida (2,6 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 353,8; t<sub>R</sub> = 2,50 minutos (método 1)

Paso 20G: éster terc-butílico del ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico

- 35 Se añadió a 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-metil-N-o-tolil-benzamida (2,6 g, 7,3 mmoles) en DMF seca (30 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 7,6 mmoles), seguido de la adición de 4 bromobutirato de t-butilo (2,0 g, 8,8 mmoles). La mezcla se calentó a 60° C durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la concentración y la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (3/7) dio el éster terc-butílico del ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico (3,0 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 496,3; t<sub>R</sub> = 2,81 minutos (método 1)

- 40 Paso 20H: éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico

- 45 Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico (3,0 g, 6,1 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,3 g, 9,1 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (354,0 mg, 0,48 mmoles) y acetato de potasio (1,78 g, 18,2 mmoles) en dioxano (30 ml) se selló después de desgasificación con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, y se calentó a 95° C durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celita para eliminar los sólidos. La celita se lavó con acetato de etilo varias veces. La solución combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos

(1/5) dio el éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico (3,0 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 544,0; t<sub>R</sub> = 2,90 minutos (método 1)

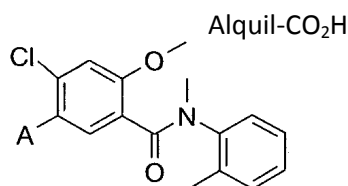
Paso 20I: éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico

- 5 El éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico (444,0 mg, 0,8 mmoles), 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo (171,0 mg, 0,7 mmoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (78,6 mg, 0,07 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (432,0 mg, 4,1 mmoles) en dioxano (9 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, y se selló y se calentó a 100° C durante 12 horas. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Concentración y purificación por placas de CCF eluyendo con acetato de etilo en hexanos (2/3) y de nuevo con placas de CCF eluyendo con acetonitrilo/diclorometano (1/9) dio el éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico (410 mg). MS (M+H)<sup>+</sup>: 588,7; t<sub>R</sub> = 11,05 minutos (método 3)

Paso 20J: ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico

- 15 El éster terc-butílico del ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico (410 mg, 0,7 mmoles) se agitó en una mezcla de ácido trifluoroacético en DCM (1/1, 3 ml) durante 2 horas. La concentración seguida de la purificación por HPLC dio el ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(metil-o-tolil-carbamoil)-fenoxi]-butírico **20-1** (62 mg) MS (M+H)<sup>+</sup>: 532,6; t<sub>R</sub> = 5,29 minutos (método 3). RMN (CDCl<sub>3</sub>, reportado como el principal isómero de rotámeros de amida cis-trans), δ, 8,54 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,34-7,25 (1H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 7,14-7,04 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,92 (1H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,30-2,18 (2H, m), 2,57 (3H, s).

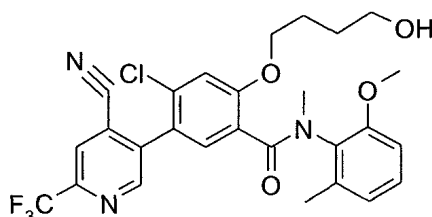
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar a la del Ejemplo 20-1:



Ejemplo	A	alquilo	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
20-1	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	532,6	5,29	3
20-2	4,6-dicloro-piridin-3-il	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	506,8	4,95	2
20-3	3-ciano-quinolin-2-il	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	513,9	4,60	2

Ejemplo 21-1

- 25 4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida



Paso 21A: éster metílico del ácido 5-amino-4-cloro-2-fluoro-benzoico

Se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (10,0 ml, 137,0 mmoles) a una mezcla enfriada en un baño de hielo del ácido 4-cloro-2-fluoro-3-nitro-benzoico (25,0 g, 114,2 mmoles) en MeOH (200 ml). La mezcla se calentó a 70° C durante 16 horas y

después se concentró para producir el éster metílico del ácido 4-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico (24,9 g, 0,11 mmoles), que se resuspendió en una mezcla de THF (200 ml) y agua (200 ml). Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (139,4 g, 0,80 moles) con agitación vigorosa. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El filtrado se concentró para dar el éster metílico del ácido 5-amino-4-cloro-2-fluoro-benzoico (15,1 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 203,9;  $t_R$  = 1,67 minutos (método 1)

Paso 21B: éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico

Se añadió nitrito de isoamilo (12,7 ml, 94,8 mmoles) al éster metílico del ácido 5-amino-4-cloro-2-fluoro-benzoico (14,8 g, 72,9 mmoles) en acetonitrilo (280 ml), seguido por la adición de  $\text{CuBr}_2$  (21,1 g, 94,8 mmoles). Después, la mezcla se calentó a 65° C con agitación durante 2 horas, seguido de la partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1) para dar el éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico (14,0 g). MS: 268,0 (M<sup>+</sup>) a partir de GC-MS;  $t_R$  = 2,53 minutos (método 1);

Paso 21C: ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico

Se agitó vigorosamente el éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico (14,0 g, 52,4 mmoles) en una mezcla de THF (250 ml) y  $\text{NaOH}$  1 N (200 ml) durante 16 horas. La mezcla se acidificó a pH 3 con  $\text{HCl}$  6 N, se concentró parcialmente para eliminar el THF y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El filtrado se concentró para dar el ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico (13,3 g).

Paso 21D: cloruro de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoilo

Se convirtió el ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoico (13,3 g, 52,6 mmoles) en el cloruro de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoilo (14,0 g) usando el procedimiento de la Etapa 2A.

Paso 21E: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida

Se obtuvo la 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida (9,1 g) como un sólido blanco a partir del correspondiente cloruro de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoilo (7,0 g, 25,8 mmoles) usando el procedimiento del paso 2B. MS (M+H)<sup>+</sup>: 373,8,  $t_R$  = 2,54 minutos (método 1).

Paso 21 F: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida

Se obtuvo la 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (9,0 g) a partir de la correspondiente 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida (9,1 g, 24,5 mmoles) usando el procedimiento del paso 2C. MS (M+H)<sup>+</sup>: 387,8,  $t_R$  = 2,60 minutos (método 1).

Paso 21: 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida

Se añadió  $\text{NaH}$  (373 mg, 9,3 mmoles, 60% en aceite mineral) a 1,4-butanodiol (3,5 g, 38,9 mmoles) en DMF seca (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-benzamida (3,0 g, 7,8 mmoles) en DMF (25 ml) lentamente. Después, la mezcla se calentó a 50° C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con  $\text{HCl}$  1 N, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El filtrado se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna con un gradiente de 50% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo para dar la 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2 metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (2,3 g). MS (M+H)<sup>+</sup>: 457,9,  $t_R$  = 2,38 minutos (método 1).

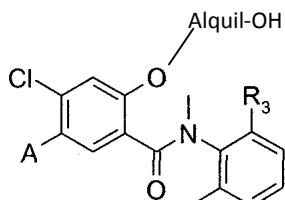
Paso 21H: 4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Se obtuvo la 4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,0 g) a partir de la correspondiente 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida (2,3 g, 5,0 mmoles) usando el procedimiento del paso 2D. MS (M+H)<sup>+</sup>: 504,1,  $t_R$  = 2,54 minutos (método 1).

Paso 21: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida

Se obtuvo la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida **21-1** a partir de la 4-cloro-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida usando el procedimiento de Suzuki del paso 2E1. MS (M+H)<sup>+</sup>: 548,0, t<sub>R</sub> = 2,46 minutos (método 1).

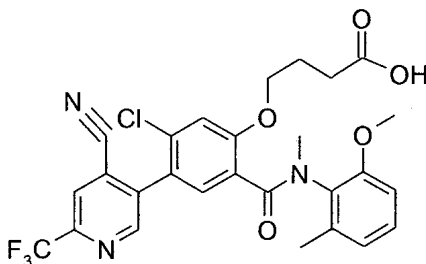
Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento anterior.



Ejemplo	A	R <sub>3</sub>	alquilo	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
21-1	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	548,0	5,95	4
21-2	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	493,9	7,08	2
21-3	3-ciano-quinolin-2-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	529,9	7,33	2
21-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	532,2	5,78	4
21-5	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	478,2	5,38	4
21-6	3-ciano-quinolin-2-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	514,2	5,54	4
21-7	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	520,1	4,11	4
21-8	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	534,1	7,62	2

## 10 Ejemplo 22

Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico

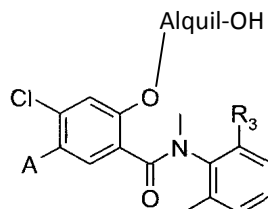


Paso 22A: ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico

15 Se obtuvo el ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico (12,6 mg) por oxidación de la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butoxi)-N-(2-metoxi-6-

metil-fenil)-N-metil-benzamida **22-1** (40,0 mg, 0,07 mmoles) según el procedimiento previsto en el paso 11 A. MS (M+H)<sup>+</sup>: 561,9, t<sub>R</sub> = 7,84 minutos (método 2).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento anterior.

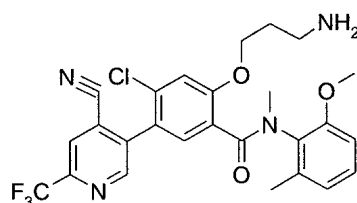


Ejemplo	A	R <sub>3</sub>	alquilo	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
22-1	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	561,9	7,84	2
22-2	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	507,9	7,17	2
22-3	3-ciano-quinolin-2-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	543,9	7,41	2
22-4	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	546,1	4,73	4
22-5	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	492,2	3,93	4
22-6	3-ciano-quinolin-2-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	528,2	4,42	4
22-7	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	546,1	4,73	4
22-8	6-ciano-4-metil-piridin-3-il	metil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	492,2	3,93	4
22-9	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	533,9	4,95	4
22-10	4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il	metoxi	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	548,1	2,66	2

5

### Ejemplo 23

2-(3-Amino-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida



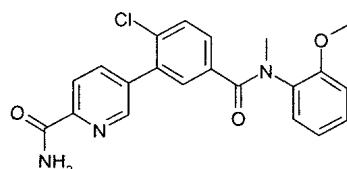
10 Paso 23A: 2-(3-amino-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida

Se añadió trietilamina (22 µl, 0,157 mmoles) y difosforilazida (33,9 µl, 0,157 mmoles) al ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoil}-butírico **22-1** (80 mg, 0,157 mmoles) en dioxano (2 ml). La mezcla se calentó a 100° C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se

agitó con HCl 6 N (1 ml) durante 1 hora. La capa de DCM se separó, se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC-MS para proporcionar la 2-(3-amino-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida **23-1** como una sal de TFA (40 mg). MS (M+H)<sup>+</sup>: 533,0, t<sub>R</sub> = 5,38 minutos (método 4).

#### 5 Ejemplo 24

Amida del ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenil}-piridin-2-carboxílico



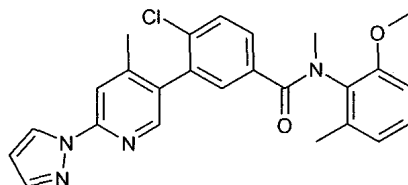
Paso 24A: amida del ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenil}-piridin-2-carboxílico

10 A una solución de 4-cloro-3-(6-ciano-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **2-2** (29 mg, 0,077 mmoles) en THF (0,5 ml), se añadieron LiOH 1 N (0,5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0,073 mmoles). Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se concentró, se disolvió en MeOH y se sometió a LCMS preparativa para producir la amida del ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenil}-piridin-2-carboxílico **24-1**. MS (M+H)<sup>+</sup>: 396,0, t<sub>R</sub> = 5,93 minutos (método 2).

15 Del mismo modo, la amida del ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenil}-4-metil-piridin-2-carboxílico **24-2** se preparó a partir de la correspondiente 4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **2-10**. MS (M+H)<sup>+</sup>: 410,0, t<sub>R</sub> = 6,12 minutos (método 2).

#### Ejemplo 25

4-Cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida



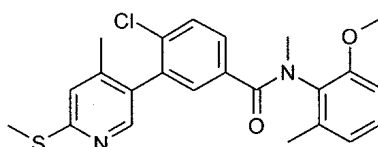
20 Paso 25A: 4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida

25 Se añadió una mezcla de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida **2-31** (66,0 mg, 0,16 mmoles) y pirazol (12,9 mg, 0,19 mmoles) a CuI (6,0 mg, 0,032 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,9 mg, 0,32 mmoles) y N,N'-dimetiletilendiamina (1,4 mg, 0,016 mmoles) en dioxano (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130° C durante 24 horas. La mezcla se filtró a continuación y se purificó por HPLC dando la 4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida **25-1** (4,5 mg), MS (M+H)<sup>+</sup>: 446,8, t<sub>R</sub> = 8,60 minutos (método 2).

De manera similar, se preparó la 4-cloro-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida **25-2** MS (M+H)<sup>+</sup>: 446,8, t<sub>R</sub> = 5,24 minutos (método 2).

#### Ejemplo 26

30 4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metil-sulfanilpiridin-3-il)-benzamida



Paso 26A: 4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metil-sulfanilpiridin-3-il)-benzamida

Una mezcla de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-benzamida **2-31** (20,0 mg, 0,048 mmoles) y tiometóxido de sodio (3,3 mg, 0,048 mmoles) en DMSO (1 ml) se calentó a 80° C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se purificó por HPLC, obteniéndose la 4-cloro-N-(2-metoxi-6-metil-fenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metil-sulfanilpiridin-3-il)-benzamida (4,3 mg). MS (M+H)<sup>+</sup>: 426,9; t<sub>R</sub> = 7,92 minutos (método 2).

Ejemplo 27

4-Cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

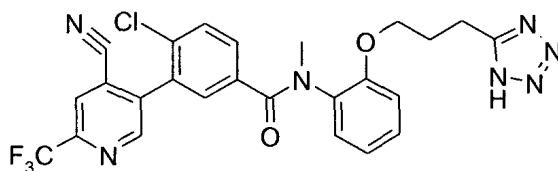


10 Paso 27A: 4-cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

Una mezcla de 4-cloro-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **19-2** (30,0 mg, 0,066 mmoles), peróxido de hidrógeno (10 µl, 33% en agua) y ácido acético (0,2 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas seguido de la adición de más peróxido de hidrógeno (10 µl, 33% en agua). Después, la mezcla se sometió a reflujo durante otras 24 horas. La mezcla se purificó por HPLC dando 4-cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (12,3 mg). MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,6; t<sub>R</sub> = 6,52 minutos (método 2).

Ejemplo 28

4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida



Paso 28A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-ciano-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida

20 Se añadió CsCO<sub>3</sub> (5,17 g, 15,87 mmoles) a una solución de 4-bromo-butironitrilo (0,63 ml, 6,35 mmoles) y 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metil-benzamida (1,80 g, 5,29 mmoles, paso 3B) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado orgánico se evaporó para producir el ácido 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-ciano-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida en forma de un sólido amarillo claro (2,0 g). MS [M+H]<sup>+</sup>: 408,9; t<sub>R</sub> = 2,39 minutos (método 1)

Paso 28B: 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida

30 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-ciano-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida (2,0 g, 4,9 mmoles), azidotributilestaño (4,03 ml, 14,7 mmoles) y trietilaluminio (7,74 ml, 14,7 mmoles, 25% en tolueno) en tolueno (25 ml) se calentó a 80° C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con 1 N HCl. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó. El filtrado se concentró *a*/ *vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 3% de MeOH en DCM) para dar la 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida (1,93 g). MS [M+H]<sup>+</sup>: 451,9; t<sub>R</sub> = 2,26 minutos (método 1)

35 Paso 28C: 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-[3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida y 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-[3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida



A 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida (1,90 g, 4,2 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió el cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,89 ml, 5,1 mmoles) en una porción, seguido de adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,16 g, 8,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar la 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil}-benzamida y la 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil}-benzamida como dos regioisómeros (mancha superior: 736 mg y mancha inferior: 785 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 582,0; t<sub>R</sub> = 2,92 minutos (método 1) para la mancha superior y MS [M+H]<sup>+</sup>: 582,0; t<sub>R</sub> = 2,75 minutos (método 1) para la mancha inferior.

Paso 28D: 4-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il-propoxi]-fenil}-benzamida

El regioisómero correspondiente a la mancha superior del paso 28C (736 mg, 1,27 mmoles) se convirtió en la correspondiente 4-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida (800 mg) utilizando el procedimiento del paso 2D. MS [M+H]<sup>+</sup>: 628,1; t<sub>R</sub> = 2,98 minutos (método 1).

Paso 28E: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-[1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida

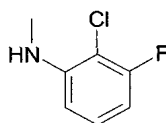
4-Cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida (400 mg) se convirtió en 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-[1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil)-benzamida (278 mg) utilizando el procedimiento de Suzuki del paso 2E1. MS [M+H]<sup>+</sup>: 672,0; t<sub>R</sub> = 2,90 minutos (método 1).

Paso 28F: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida

Se calentó 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[3-(1 o 2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propoxi]-fenil}-benzamida (150 mg, 0,22 mmoles) a 70° C en etanol (1,0 ml) con adición de HCl concentrado (0,1 ml) durante 30 minutos. La concentración y purificación por HPLC proporcionaron la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-fenil}-benzamida (72 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 542,0; t<sub>R</sub> = 4,83 minutos (método 4).

Ejemplo 29

Amida del ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenil}-piridin-2-carboxílico



Paso 29A: N-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-formamida

Se agitó una solución de anhídrido acético (10 ml, 106 mmoles) y ácido fórmico (30 ml, 795 mmoles) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 2-cloro-3-fluoroanilina (2,9 g, 20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se redisolvió en DCM (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que la fase acuosa tuvo un pH medido de 8. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 100 ml), se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración al vacío dio N-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-formamida (3,3 g, 95%) como un sólido incoloro que no requirió purificación adicional. MS (M+H)<sup>+</sup>: 173,9, t<sub>R</sub> = 2,04 minutos (método 1).

Paso 29B: N-metil-2-cloro-3-fluoroanilina

A una suspensión agitada de 95% de hidruro de litio y aluminio (2,19 g, 58 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0° C, se añadió gota a gota una solución de N-(2-cloro-3-fluorofenil)-formamida (2,3 g, 13,2 mmoles) en THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otros 40 minutos.

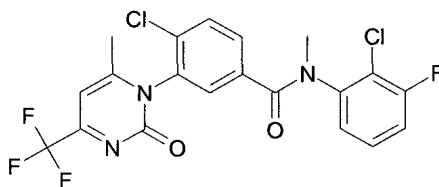
La mezcla se enfrió a 0° C y se inactivó mediante la adición secuencial de agua (4 ml), y 15% NaOH acuosa (2 ml), y luego con agua (4 ml). Los materiales orgánicos se extrajeron en una mezcla de 3:1 DCM: IPA (100 ml) y se lavaron con agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y a continuación la concentración al vacío dio N-metil-2-cloro-3-fluoroanilina **29-1** (2,07 g, 99%) como un aceite amarillo. MS (M+H)<sup>+</sup>: 160,1, t<sub>R</sub> = 2,21 minutos (método 1).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de dos etapas descrito anteriormente, utilizando las correspondientes anilinas disponibles en el mercado.

Ejemplo		MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
29-1	(2-cloro-3-fluoro-fenil)-metil-amina	160,1	2,21	1
29-2	(3-cloro-5-fluoro-fenil)-metil-amina	159,1	2,43	1
29-3	(4-fluoro-2-metil-fenil)-metil-amina	140,1	0,98	1
29-4	(3,4-difluoro-fenil)-metil-amina	144,0	1,59	1
29-5	(3,5-difluoro-fenil)-metil-amina	144,0	2,29	1
29-6	(3-cloro-4-fluoro-fenil)-metil-amina	158,0	0,88	1
29-7	(3-fluoro-2-metil-fenil)-metil-amina	140,1	1,93	1
29-8	(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil-amina	155,9	1,97	1
29-9	(2-cloro-5-fluoro-fenil)-metil-amina	159,9	2,79	1
29-10	(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-amina	152,1	1,07	1
29-11	(2,6-dimetil-fenil)-metil-amina	136,1	0,65	1
29-12	(3-cloro-2-metil-fenil)-metil-amina	155,9	2,45	1
Ejemplo		MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
29-13	(2,3-difluoro-fenil)-metil-amina	144,0	2,53	1

#### Ejemplo 30

10 4-Cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida



#### Paso 30A: ácido 4-cloro-3-ureido-benzoico

Se calentó una solución agitada del ácido 3-amino-4-clorobenzoico (34,2 g, 200 mmoles) y urea (24 g, 400 mmoles) en ácido acético glacial (200 ml) a 100° C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 100 ml) y éter dietílico (2 x 100 ml), y después se secó al aire para dar 35 g del ácido 4-cloro-3-ureido-benzoico como un sólido gris que se utilizó sin purificación adicional.

## Paso 30B: éster etílico del ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico

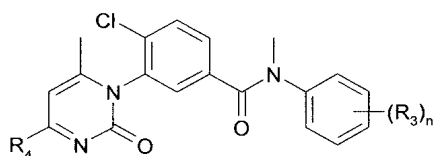
Se añadió a una suspensión agitada del ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (26 g, 121 mmoles) en etanol (375 ml) 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona (28 g, 182 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (95%) (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85° C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (500 ml) y DCM (1 l) y a esto se añadió una solución acuosa de NaOH 6 N, hasta alcanzar el pH 9-10. La capa de DCM se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración *al vacío* dio un aceite naranja que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 10% a 25% de EtOAc en hexanos). El sólido naranja resultante se trituró adicionalmente con éter dietílico para dar el éster etílico del ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (3,77 g, 9%) como un sólido incoloro. MS (M+H)<sup>+</sup>: 360,8, t<sub>R</sub> = 2,670 minutos (método 1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, s), 4,39 (2H, q, J = 6,9 Hz), 2,15 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz).

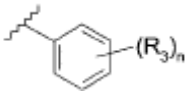
## Paso 30C: ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico

Se calentó una suspensión agitada del éster etílico del ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (3,34 g, 9,26 mmoles) en solución acuosa de HCl 12 N (10 ml) a 85° C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los compuestos orgánicos se extrajeron en DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración *al vacío* dio un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 5% a 10% de MeOH en DCM, seguido por 9% de MeOH y 1% de AcOH en DCM) para dar el ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (1,0 g, 33%) como un sólido de color crema. MS (M+H)<sup>+</sup>: 332,8, t<sub>R</sub> = 2,364 minutos (método 1); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (1H, s), 2,17 (3H, s).

## Paso 30D: 4-cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida

A una solución agitada del ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (50 mg, 0,151 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (23 mg, 0,181 mmoles) seguido de una cantidad catalítica de DMF. Después de agitar durante 40 minutos, se añadieron una solución de N-metil-2-cloro-3-fluoroanilina **29-1** (30 mg, 0,188 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml), seguido de 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,179 mmoles) y la mezcla se agitó durante 12 horas. La purificación directa a través de LCMS preparativa en fase inversa dio la 4-cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluorometil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida **30-1** (18 mg, 25%) como un sólido incoloro. MS: 350,5, t<sub>R</sub> = 8,75 minutos (método 3); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,31 (1H, m), 7,26 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 9, 2,1 Hz), 6,79 (1H, m), 6,55 (1H, s), 3,46 (3H, s), 1,93 (3H, s). Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.

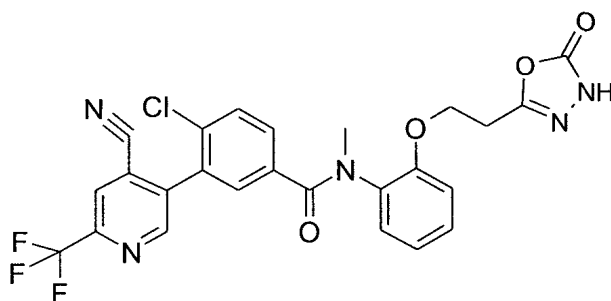


Ejemplo	R <sub>4</sub>		Masa observada	t <sub>R</sub> (minutos)	Método HPLC
30-1	trifluorometil	2-cloro-3-fluoro-fenil	350,5	8,75	3
30-2	trifluorometil	3-cloro-5-fluoro-fenil	363,7	9,08	3
30-3	trifluorometil	4-fluoro-2-metil-fenil	452,8	6,95	2
30-4	trifluorometil	3,4-difluoro-fenil	343,8	7,19	3
30-5	trifluorometil	3,5-difluoro-fenil	330,1	6,29	3
30-6	trifluorometil	3-cloro-4-fluoro-fenil	313,7	8,53	3

30-7	trifluorometil	3-fluoro-2-metil-fenil	453,8	6,95	3
30-8	trifluorometil	3-fluoro-2-metoxi-fenil	340,2	8,06	3
30-9	trifluorometil	2-cloro-5-fluoro-fenil	474,2	8,53	3
30-10	trifluorometil	2-metoxi-6-metil-fenil	465,6	8,46	3
30-11	trifluorometil	2,6-dimetil-fenil	450,2	8,63	3
30-12	trifluorometil	3-cloro-2-metil-fenil	469,8	7,28	3
30-13	trifluorometil	2,3-difluoro-fenil	457,9	8,15	3
30-14	trifluorometil	2,3-dimetil-fenil	449,8	7,03	2
30-15	trifluorometil	2-metoxi-fenil	451,7	6,47	2
30-16	trifluorometil	2-fluoro-fenil	439,7	6,48	2
30-17	trifluorometil	3-fluoro-fenil	439,7	6,57	2
30-18	metil	2,3-dimetil-fenil	395,8	5,25	2

## Ejemplo 31

4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-benzamida



5

Paso 31A: éster terc-butílico del ácido N'-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoi]]-metil-amino)-fenoxi]-propionil]-hidrazinocarboxílico

Se añadió EDCI (19,9 mg, 0,104 mmoles) a una solución del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoi]]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico **11-4** (36,3 mg, 0,069 mmoles), carbazato de t-butilo (13,7 mg, 0,104 mmoles), HOBt (14,0 mg, 0,104 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,7 mg, 0,104 mmoles) en una mezcla de DMF (1 ml) y diclorometano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado orgánico se evaporó y se purificó por placa preparativa de CCF eluyendo con hexano y acetato de etilo (1/1) para dar el éster terc-butílico del ácido N'-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoi]]-metil-amino)-fenoxi)-propionil]-hidrazinocarboxílico (40,1 mg, 94%). MS [M+H]<sup>+</sup>: 619,0; t<sub>R</sub> = 2,40 minutos (método 1)

15

Paso 31B: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-benzamida

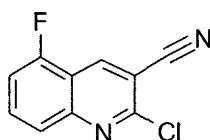
Se agitó el éster terc-butílico del ácido N'-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoi]]-metil-amino)-fenoxi)-propionil]-hidrazinocarboxílico (40,1 mg, 0,065 mmoles) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) durante 2 horas y se concentró. El residuo se suspendió en tolueno (5 ml) que contenía DIPEA (25,2 mg, 0,19 mmoles). Se añadió

20

fosgeno (20% en tolueno, 8,2  $\mu$ l, 0,077 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró y se purificó por LCMS preparativa en fase inversa para dar la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etoxi]-fenil}-benzamida **31-1** (17 mg). MS  $[M+H]^+$ : 544,1;  $t_R$  = 5,11 minutos (método 3)

## 5 Ejemplo 32

## 2-Cloro-5-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo



## Paso 32A: (2-amino-6-fluoro-fenil)-metanol

10 Se añadió lentamente LAH (987 mg, 26 mmoles) a una solución del ácido 2-amino-6-fluoro-benzoico (2,69 g, 17,3 mmoles) en THF seco (20 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y se enfrió a 0° C de nuevo. Se añadió lentamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10H<sub>2</sub>O (10 g) con agitación durante 20 minutos. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con THF. La solución se concentró para dar un sólido amarillo como (2-amino-6-fluoro-fenil)-metanol (2,49 g). MS  $[M-OH]^+$ : 124,1;  $t_R$  = 0,57 minutos (método 1)

## Paso 32B: 2-amino-6-fluoro-benzaldehído

15 Se añadió a (2-amino-6-fluoro-fenil)-metanol (2,49 g, 17,3 mmoles) en diclorometano (30 ml) MnO<sub>2</sub> (3,01 g, 34,7 mmoles, activado). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se filtró sobre celita. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 30% acetato de etilo en hexano) para dar 2-amino-6-fluoro-benzaldehído como un sólido amarillo (1,23 g);  $t_R$  = 2,20 minutos (método 1)

## Paso 32C: 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo

20 Se añadió a una solución de MeOH (60 ml) que contenía 2-amino-6-fluoro-benzaldehído (1,19 g, 8,6 mmoles) y cianoacetato de metilo (0,91 ml, 10,3 mmoles), metóxido de sodio (2,93 ml, 12,8 mmoles, 25% en MeOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los precipitados amarillos resultantes se filtraron, se lavaron con MeOH y después se agitaron en HCl 1 N (75 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (1,2 g) como un sólido blanco. MS  $[M+H]^+$ : 189,1;  $t_R$  = 2,00 minutos (método 1)

## Paso 32D: 2-cloro-5-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo

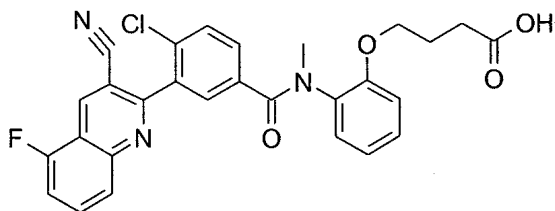
30 Se calentó 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (0,80 g, 4,3 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (10 ml) durante 3 horas. La mezcla se concentró y se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó en una mezcla de hexano y acetato de etilo para dar 2-cloro-5-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo **32-1** como un sólido blanco (0,83 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 8,82 (1H, s), 7,83-7,92 (2H, m), 7,33-7,41 (1 H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo		MS(M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
32-1	2-Cloro-5-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo	207,0	2,40	1
32-2	2-Cloro-8-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo	207,2	2,38	1
32-3	2-Cloro-5,6,7,8-tetrafluoro-quinolina-3-carbonitrilo	--	2,56	1

## Ejemplo 33

Ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico



Paso 33A: 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (síntesis alternativa al paso 3B)

- 5 Se añadió cloruro de 3-bromo-4-cloro-benzoilo (paso 2A, 106,9 mmoles) en acetonitrilo (300 ml) gota a gota durante 30 minutos a una solución agitada vigorosamente de 2-metilamino-fenol (15,1 g, 122,9 mmoles) y  $\text{NaHCO}_3$  (18,0 g, 213,7 mmoles) en acetonitrilo (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y después se concentró para eliminar el acetonitrilo. El sólido se filtró, se lavó con HCl (1 N, 600 ml) y agua (500 ml), y se secó. El sólido se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadió n-butilamina (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 20% a 35% de acetato de etilo en hexano) y después se cristalizó a partir de hexano/acetato de etilo (75/25) para dar la 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (20,5 g) como un sólido blanco. MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 339,7/341,8;  $t_R$  = 2,19 minutos (método 1)

Paso 33B: éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-butírico

- 15 Se preparó el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-butírico (6,24 g) de forma similar según el paso 3C como un sólido amarillo claro a partir de la 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (7,9 g, 23,2 mmoles). MS  $[\text{M-terc-but}]^+$ : 426,0/428,0;  $t_R$  = 2,69 minutos (método 1).

Paso 33C: éster terc-butílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico

- 20 Se preparó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico (5,36 g) de forma similar según el paso 2D a partir del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-butírico (6,23 g, 12,9 mmoles). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 530,2;  $t_R$  = 2,72 minutos (método 1).

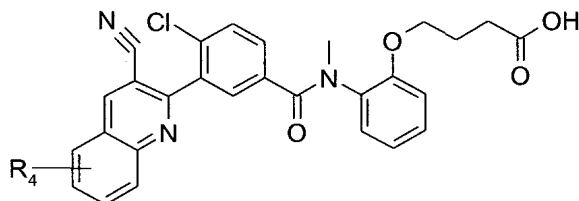
- 25 Paso 33D: éster terc-butílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico

Se preparó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico (80,2 mg) de manera similar según el paso 15D a partir del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(3-bromo-4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenoxi}-butírico (106,4 mg, 0,2 mmoles) y 2-cloro-5-fluoro-quinolina-3-carbonitrilo **32-1** (41,5 mg, 0,2 mmoles). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 574,3;  $t_R$  = 2,97 minutos (método 1)

- 30 Paso 33E: ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico

Se agitó el éster terc-butílico del ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-amino)-fenoxi)-butírico (80,2 mg) en ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (2 ml) durante 2 horas y se purificó por LCMS preparativa en fase inversa para dar el ácido 4-(2-([4-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-quinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-butírico **33-1** (22,9 mg). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 518,4;  $t_R$  = 3,47 minutos (método 3).

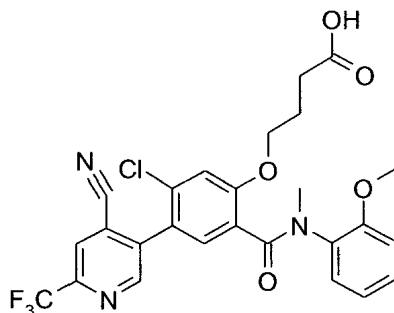
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente



Ejemplo	R <sub>4</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
33-1	5-flúor	518,4	3,47	3
33-2	8-flúor	518,3	3,41	3
33-3	5,6,7,8-tetraflúor	572,4	3,72	3

#### Ejemplo 34

- 5 Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico



Paso 34A: éster 3-terc-butoxicarbonil-propílico del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico.

- 10 Se calentó una mezcla del ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-benzoico (5 g, 19,9 mmoles), el éster terc-butílico del ácido 4-bromo-butírico (13,2 g, 59,7 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,1 g, 79,6 mmoles) en DMF (100 ml) a 80° C durante 2 días. El sólido se separó por filtración. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano) para dar el éster 3-terc-butoxicarbonil-propilo del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (8,2 g). MS [M-*iso*-buteno+H]<sup>+</sup>: 480,9; t<sub>R</sub> = 3,32 minutos (método 1)

Paso 34B: ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico

- 15 Se agitó una mezcla del éster 3-terc-butoxicarbonil-propilo del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (8,2 g, 15,3 mmoles) y LiOH (19,1 ml, 4 N, 76,6 mmoles) en THF (150 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó mediante solución saturada de NaHSO<sub>4</sub> (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 50% acetato de etilo en hexano), seguido de cristalización  
20 en hexano/acetato de etilo (10/1) para dar el ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico en forma de cristales blancos (2,5 g). MS [M-(*iso*-buteno+OH)]<sup>+</sup>: 320,8; t<sub>R</sub> = 2,38 minutos (método 1)

Paso 34C: éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico

- 25 A una solución de diclorometano con agitación (40 ml) que contenía el ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (2,3 g, 5,9 mmoles) y 2-(trimetilsilil)-etanol (1,8 g, 8,9 mmoles), se añadieron dicitohexilcarbodiimida (1,83 g, 8,9 mmoles) y DMAP (108 mg, 0,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (3,2 g). Iones de MS (APCI): 482,0, 441,0, 410,9.  $t_R = 3,61$  minutos (método 1)

- 5 Paso 34D: éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico

Se preparó de manera similar según la etapa 2D el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,7 g) a partir del éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (3,2 g). Iones de MS (APCI): 513,2, 459,1;  $t_R = 3,62$  minutos (método 1).

10

Paso 34E: éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico

Se preparó de manera similar el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico (1,3 g) según el paso 2E.1 o el paso 3E a partir del éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-benzoico (2,2 g). Iones de MS (APCI): 501,1;  $t_R = 3,59$  minutos (método 1).

15

Paso 34F: ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico

Se agitó una mezcla del éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico (1,3 g, 2,2 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (6,6 ml, 6,6 mmoles, 1 M en THF) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se diluyó con éter. La capa de éter se lavó con agua, se secó y se concentró para producir el ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico (0,8 g). MS  $[M+H]^+$ : 485,1;  $t_R = 2,96$  minutos (método 1).

20

Paso 34G: ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico

Se agitó una mezcla del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico (30 mg, 0,06 mmoles), 2-metoxi N-metilaniлина (9,4 mg, 0,07 mmoles), trietilamina (12,5 mg, 0,12 mmoles) y 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 35 mg, 0,09 mmoles) en diclorometano (1 ml.) que contenía DMF (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el crudo éster t-butílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico.

25

30

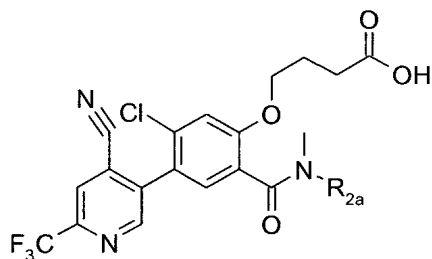
Alternativamente, se utilizó 2-metoxianilina para la formación de la amida, seguido por la realización de la N-metilación según el paso 2C para dar el mismo producto intermedio.

El material bruto anterior se agitó en ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (1 ml) durante 2 horas y después se purificó por LCMS preparativa en fase inversa para dar el ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin 3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico **34-1** (4,5 mg).

35

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente:



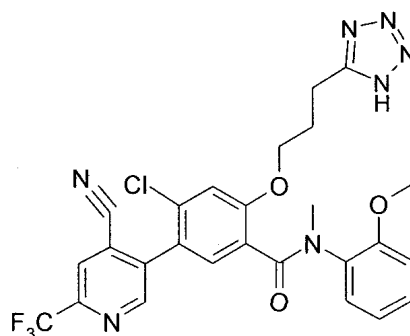


Ejemplo	R <sub>2a</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
34-1	2-metoxi-fenil	548,3	3,91	3
34-2	4-cloro-2-metoxi-fenil	582,3	4,06	3
34-3	2-trifluorometoxi-fenil	602,3	4,08	3
34-4	4-fluoro-2-metoxi-fenil	566,3	3,70	3
34-5	2-metoximetil-fenil	562,2	3,49	3
34-6	3-cloro-2-metoxi-fenil	582,0	8,20	2
34-7	5-cloro-2-metoxi-fenil	582,0	8,10	2
34-8	fenil	518,3	3,81	3
34-9	4-cloro-2-metoximetil-fenil	596,1	3,82	3
Ejemplo	R <sub>2a</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
34-10	2-metoxicarbonil-fenil	576,2	3,35	3
34-11	3-fluoro-2-metoxi-fenil	566,8	3,70	3
34-12	5-metil-2-metoxi-fenil	562,4	3,74	3
34-13	2,5-dimetoxi-fenil	577,6	3,53	3
34-14	2,4-dimetoxi-fenil	577,6	3,67	3
34-15	2-oxazol-5-il-fenil	585,7	3,37	3
34-16	2-furan-2-il-fenil	584,4	3,83	3
34-17	bencil	523,3	3,90	3
34-18	2-piridil	519,3	3,51	3
34-19	6-metoxi-piridin-2-il	549,2	3,43	3
34-20	3-metil-piridin-2-il	532,8	3,39	3
34-21	6-metil-piridin-2-il	532,8	3,12	3
34-22	metil	455,7	2,95	3

34-23	3-metil-butil	512,0	3,69	3
34-24	2-metoxi-etil	500,1	3,09	3
34-25	ciclopropilmetil	496,0	3,47	3
34-26	6-fluoro-2-metoxi-fenil	566,1	3,73	3

## Ejemplo 35

4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida



## 5 Paso 35A: 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

Se añadieron a una solución de diclorometano con agitación (40 ml) que contenía el ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-benzoico (2,0 g, 8,0 mmoles), trietilamina, (2,2 ml, 16,0 mmoles), HATU (4,5 g, 12 mmoles) y 2-metoxi-N-metil-anilina (1,19 g, 8,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano para dar la 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (300 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 371,9; t<sub>R</sub> = 2,60 minutos (método 1)

Alternativamente, una mezcla del ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-benzoico (5 g, 19,9 mmoles), 2-metoxi-N-metil-anilina (3,13 g, 22,9 mmoles) y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (5,36 g, 37,8 mmoles) en xileno anhidro se calentó a 60° C durante 2 horas y después se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (20%) para dar la 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (3,3 g).

## Paso 35B: 5-bromo-4-cloro-2-(3-ciano-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

A una solución de DMF con agitación (6 ml) que contenía 5-bromo-4-cloro-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (300 mg, 0,81 mmoles) se añadió 4-bromo-butironitrilo (0,096 ml, 0,97 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (223 mg, 1,62 mmoles). La mezcla se calentó a 50° C durante 8 horas. Se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de 4-bromobutironitrilo y 0,5 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se calentó durante otras 8 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar la 5-bromo-4-cloro-2-(3-ciano-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (241 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 439,1; t<sub>R</sub> = 2,62 minutos (método 1).

## Paso 35C: 5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida

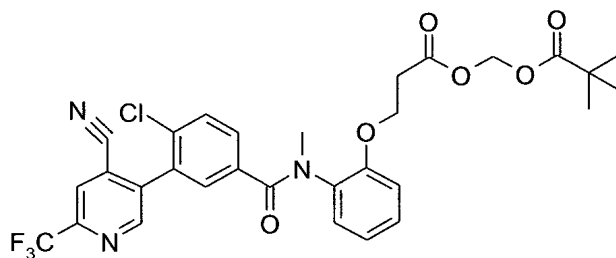
Se preparó de manera similar la 5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida (226 mg) según el paso 28B a partir de la correspondiente 5-bromo-4-cloro-2-(3-ciano-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (241 mg). MS [M+H]<sup>+</sup>: 482,1; t<sub>R</sub> = 2,48 minutos (método 1).

Paso 35D: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida

- 5 Se preparó la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida **35-1** a partir de la 5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida a través de reacciones paso a paso de los pasos 28C, D, E y F. MS  $[M+H]^+$ : 572,2;  $t_R$  = 7,48 minutos (método 2).

Ejemplo 36

Éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propioniloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico



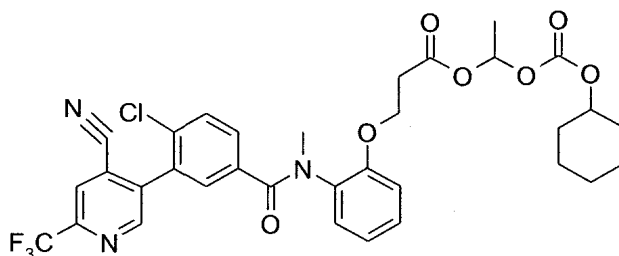
- 10 Paso 36A: éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propioniloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

- 15 Se agitó una mezcla del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **11-4** (500 mg, 0,95 mmoles), pivalato de clorometilo (276,4  $\mu$ l, 1,9 mmoles), trietilamina (399  $\mu$ l, 2,85 mmoles), NaI (142,5 mg, 0,95 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano para proporcionar el éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propioniloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico **36-1** como una espuma blanca. MS  $[M+H]^+$ : 618,2;  $t_R$  = 32,7 minutos (método 5).

- 20 Del mismo modo, se preparó el éster 2,2-dimetil-propioniloximetílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-fenoxi}-butírico **36-2** a partir de **34-1**. MS  $[M+H]^+$ : 662,2;  $t_R$  = 6,87 minutos (método 3).

Ejemplo 37

- 25 Éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico



Paso 37A: éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico

- 30 Una mezcla del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **11-4** (500 mg, 0,95 mmoles), el éster 1-cloroetilciclohexílico del ácido carbónico (393 mg, 1,9 mmoles), trietilamina (399  $\mu$ l, 2,85 mmoles), y NaI (142,5 mg, 0,95 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a 60° C durante 1 día. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó

por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano para proporcionar el éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **37-1**. MS  $[M+H]^+$ : 674,2;  $t_R$  = 35,7 minutos (método 5).

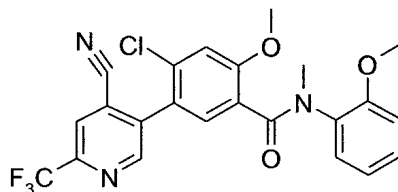
5 De manera similar, se preparó el éster 1-isopropoxycarboniloxi-etílico del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **37-2** a partir de **11-4** y el éster 1-cloroetil-isopropílico del ácido carbónico. MS  $[M+H]^+$ : 634,2;  $t_R$  = 32,5 minutos (método 5).

Del mismo modo, se preparó el éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico **37-3** a partir de **34-1**. MS  $[M+H]^+$ : 718,3;  $t_R$  = 7,23 minutos (método 3).

10 Del mismo modo, se preparó el éster 1-isopropoxycarboniloxi-etílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico **37-4** a partir de **34-1**. MS  $[M+H]^+$ : 678,3;  $t_R$  = 6,73 minutos (método 3).

#### Ejemplo 38

4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida



15 Paso 38A: éster metílico del ácido 4-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico

Se preparó el éster metílico del ácido 4-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (9,8 g) a partir del éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-metoxibenzoico (10,0 g) según el procedimiento de la Etapa 2D. MS  $[M+H]^+$ : 327,1;  $t_R$  = 2,96 minutos (método 1).

20 Paso 38B: éster metílico del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico

Se preparó el éster metílico del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (5,5 g) según el paso 2E.1 a partir del éster metílico del ácido 4-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (9,8 g) y 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo **1-1** (7,6 g). MS  $[M+H]^+$ : 371,0;  $t_R$  = 2,83 minutos (método 1).

25 Pasos 38C: ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico

Se calentó una mezcla del éster metílico del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (1,2 g, 3,2 mmoles) e hidróxido de trimetilestaño (1,75 g, 9,7 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a 80° C en un tubo sellado durante 4 horas. Se añadió 5,0 equivalentes adicionales de hidróxido de trimetilestaño y la mezcla se calentó durante un total de 48 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl (2 N, 40 ml) y se diluyó con 1,2-dicloroetano. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (9:1) para proporcionar el ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (723 mg). RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , 8,82 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,20 (1H, s), 3,90 (3H, s).

Paso 38C.1: ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (síntesis alternativa):

35 Se burbujeó  $N_2$  a través de una solución de THF (8 ml) y agua (2 ml) que contenía el ácido 5-carboxi-2-cloro-4-metoxi fenilborónico (460,8 mg, 2,0 mmoles) y 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo **1-1** (478 mg, 1,9 mmoles) durante 10 minutos. Se añadieron  $K_3PO_4$  (1,2 g, 5,7 mmoles),  $t-Bu_3P.HBF_4$  (82,7 mg, 0,28 mmoles), y  $Pd_2dba_3$  (91,0 mg, 0,1 mmoles) bajo atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se selló, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en diclorometano para dar el ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (301 mg).

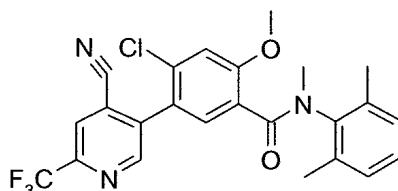
De manera similar, se preparó el ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico según el procedimiento anterior a partir del ácido 5-carboxi-2-cloro-fenilborónico y 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo **1-1**.

5 Paso 38D: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

A una mezcla de 2-metoxi-N-metilanilina (27,7 mg, 0,2 mmoles) y Et<sub>3</sub>Al (196 µl, 1,9 M en tolueno, 0,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 ml) que había sido precalentada a 50° C durante 10 minutos bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió el éster metílico del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (50 mg, 0,14 mmoles). La mezcla se selló en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 80° C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con HCl 2 N (5 ml) y se diluyó con 1,2-dicloroetano. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por medio de LCMS preparativa en fase inversa para dar 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil benzamida **38-1** (4,9 mg). MS [M+H]<sup>+</sup> 475,9; t<sub>R</sub> = 5,91 minutos (método 3).

Ejemplo 39

15 4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-N-metil-benzamida



Paso 39A: cloruro de 4-cloro-2-metoxi-5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoilo

A una solución de diclorometano con agitación (5 ml) que contenía el ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoico (paso 38C o 38C1, 436 mg, 1,2 mmoles), se añadió 2 gotas de DMF y luego cloruro de oxalilo (128 µl, 1,5 mmoles) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar el cloruro de 4-cloro-2-metoxi-5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoilo como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Del mismo modo, se preparó el cloruro de 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoilo a partir del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoico (paso 38C.1).

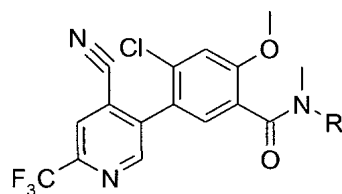
25 Paso 39B: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-benzamida

Se añadieron al cloruro de 4-cloro-2-metoxi-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoilo (70 mg, 0,19 mmoles) en DCM (0,5 ml), trietilamina (39 µl, 0,28 mmoles) y 2,6-dimetilanilina (28 µl, 0,22 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se purificó a través de una placa de CCF preparativa eluyendo con acetato de etilo en hexano (30%) para dar la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-benzamida (55,0 mg). MS [M+H]<sup>+</sup> 460,2; t<sub>R</sub> = 2,85 minutos (método 1).

Paso 39C: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-N-metil-benzamida

Se añadió a 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-benzamida (55,0 mg, 0,12 mmoles) en DMF seca (0,5 ml), NaH (9,6 mg, 0,32 mmoles) y yodometano (0,15 ml, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con 0,5 ml de MeOH y 2 gotas de ácido trifluoroacético, y se purificó por LCMS preparativa en fase inversa para dar la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2,6-dimetil-fenil)-2-metoxi-N-metil-benzamida **39-1** (8,3 mg). MS [M+H]<sup>+</sup> 471,1; t<sub>R</sub> = 6,25 minutos (método 3).

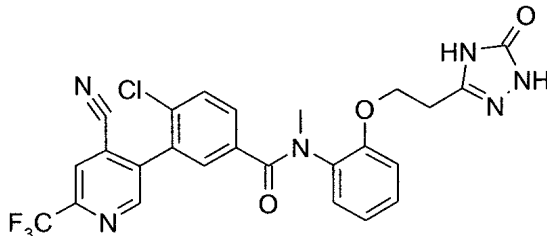
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente, donde en algunos casos, el paso 39C no fue necesario debido a la disponibilidad de la N-metil-amina.



Ejemplo	R	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
39-1	2,6-dimetil-fenil	474,1	6,25	3
39-2	2-metoxicarbonil-fenil	504,2	5,82	3
39-3	2,6-dimetoxi-fenil	506,1	5,81	3
39-4	2-fluoro-6-metoxi-fenil	494,2	6,03	3
39-5	5-fluoro-2-metoxi-fenil	494,2	6,02	3
Ejemplo	R	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
39-6	2,6-difluoro-fenil	482,2	6,10	3
39-7	fenil	446,1	5,91	3
39-8	5-cloro-2-metoxicarbonil-fenil	538,1	6,24	3
39-9	2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil	544,2	6,18	3
39-10	2-metoxi-6-metil-fenil	490,2	6,10	3
39-11	5-fluoro-2-metil-fenil	478,1	6,17	3
39-12	2-oxazol-5-il-fenil	513,1	5,53	3
39-13	3-metoxi-piridin-2-il	477,1	6,85	2
39-14	piridin-2-il	447,2	5,33	3
39-15	bencil	460,3	6,11	3
39-16	2-fluoro-bencil	478,3	6,17	3
39-17	2-metoxi-bencil	490,3	6,20	3
39-18	3-metoxi-bencil	490,3	6,11	3
39-19	2-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil	547,3	6,02	3
39-20	4-metoxi-piridin-3-il	477,3	5,01	3
39-21	3-metil-piridin-3-il	461,2	5,29	3
39-22	benzotiazol-2-il	503,1	6,39	3
39-23	6-metoxi-piridin-2-il	477,1	5,98	3

## Ejemplo 40

4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-benzamida

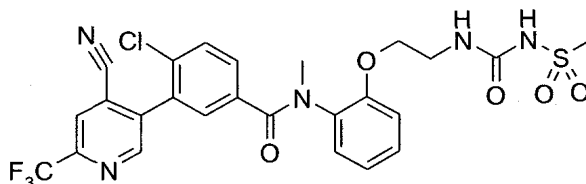


5 Paso 40A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-benzamida

A una solución agitada de diclorometano (5,0 ml) que contenía 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida **9-4** (304,0 mg, 0,62 mmoles), se añadió peryodato de Dess-Martin (263,2 mg, 0,62 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se separó por filtración y la solución resultante se concentró para dar el aldehído intermedio que se redisolvió en *t*-BuOH (9,0 ml), seguido por adición de agua (3 ml) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  (20,5  $\mu\text{l}$ , 0,65 mmoles) de 0°-5° C. Después de agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató con NaOCN (64,5 mg, 0,99 mmoles) y ácido acético (71,7  $\mu\text{l}$ , 1,24 mmoles) a 10° C y se agitó durante otras 2 horas a la misma temperatura. Se añadió una solución de lejía al 10% (0,37 ml, 0,62 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por placa de CCF preparativa eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-fenil}-benzamida **40-1** (63,4 mg). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  543,2;  $t_{\text{R}}$  = 6,46 minutos (método 2).

## Ejemplo 41

4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-[2-(3-metilsulfonyl-ureido)-etoxi]-fenil}-N-metil-benzamida



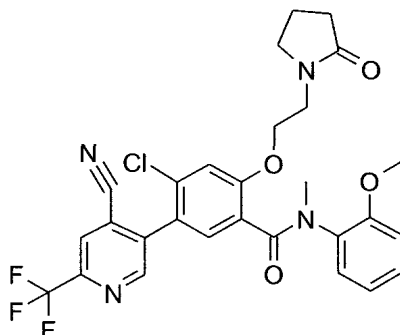
20 Paso 41A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-[2-(3-metilsulfonyl-ureido)-etoxi]-fenil}-N-metil-benzamida

Se añadió a una mezcla del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoyl]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **11-4** (272,9 mg, 0,54 mmoles),  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (51,5 mg, 0,54 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (224,4 mg, 1,63 mmoles) en dioxano (4,0 ml), difenilfosforilazida (141  $\mu\text{l}$ , 0,65 mmoles). La mezcla se calentó a 85° C durante 3 horas, se diluyó con agua, se aciduló a pH 3 con solución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$ , y después se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó, se concentró y se purificó por placa preparativa de CCF eluyendo con MeOH al 4% en diclorometano para dar la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-{2-[2-(3-metilsulfonyl-ureido)-etoxi]-fenil}-N-metil-benzamida **41-1** (20,5 mg). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  596,3;  $t_{\text{R}}$  = 7,29 minutos (método 2).

30

## Ejemplo 42

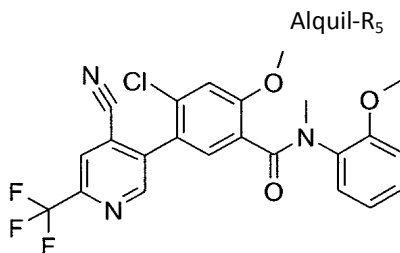
4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-benzamida



5 Paso 42A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-benzamida

Se preparó la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-benzamida **42-1** según los pasos 21A a 21G del Ejemplo 21. MS: (M+H)<sup>+</sup>: 573,3, t<sub>R</sub> = 5,36 minutos (método 3).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar:



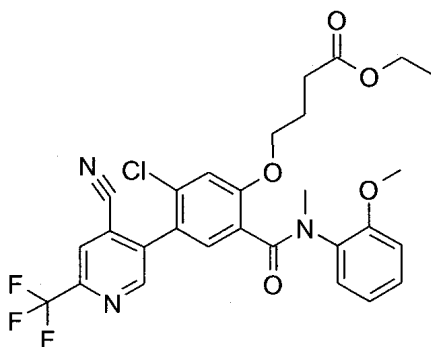
Ejemplo	-Alquilo-	-R <sub>5</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
42-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-oxo-pirrolidin-1-il	573,3	5,36	3
42-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	morfolin-4-il	575,1	9,00	3
42-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	imidazol-1-il	556,0	5,25	3
42-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	piridin-2-il	568,7	5,84	3
42-5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-metil-4,5-dihidrotiazol-5-il	587,4	5,94	3
42-6	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	piridin-2-il	581,6	8,38	3
42-7	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1H-pirazol-4-il	570,2	5,56	3
42-8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	piridin-2-il	583,2	6,32	3
42-9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	piridin-4-il	581,5	5,96	3
42-10	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	pirrol-1-il	569,4	6,92	3
42-11	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	imidazol-1-il	570,2	5,61	3
42-12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	pirazol-1-il	570,2	6,08	3



42-13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1,2,4-triazol-1-il	571,2	5,65	3
42-14	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1-metil-1H-pirazol-3-il	584,3	5,99	3
42-15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	piridin-2-il	597,1	8,67	2
42-16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	NH <sub>2</sub>	505,3	5,77	3
42-17	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	NHMe	519,3	5,58	3
42-18	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> ) CH <sub>2</sub> -	OH	535,3	5,38	3

## Ejemplo 43

Éster etílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico



5

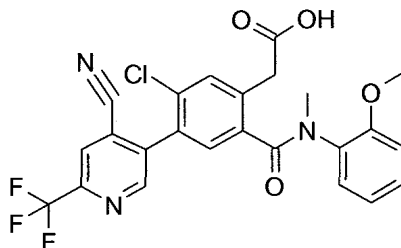
Paso 43A: éster etílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico

Al ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico en etanol (1 ml), se añadieron 10 gotas de SOCl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto bruto se purificó por LCMS preparativa en fase inversa para proporcionar el éster etílico del ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico **43-1** (12,2 mg). MS: [M+H]<sup>+</sup> 576,3; t<sub>R</sub> = 6,33 minutos (método 3).

10

## Ejemplo 44

Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético



15

Paso 44A: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

Se añadieron 2-metoxi-N-metilanilina (7,4 g, 53,8 mmoles) y trietilamina (10,9 g, 107,7 mmoles) al cloruro de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzoilo (paso 21D, 11,7 g, 43,1 mmoles) en DCM (200 ml) a 0° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHSO<sub>4</sub>, agua y salmuera, y se secó. Después de la filtración y

20

concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (50%) para dar la 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (12,5 g). MS:  $[M+H]^+$  374,0/372,0;  $t_R = 2,70$  minutos (método 1).

Paso 44B: éster dimetílico del ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-malónico

- 5 Se añadió t-BuOK (7,23 g, 64,5 mmoles) al malonato de dimetilo (8,52 g, 7,3 ml, 64,5 mmoles) en DMF seca (60 ml). La mezcla se calentó a 90° C durante 10 minutos para formar la correspondiente sal de sodio que se añadió a DMF (40 ml) que contenía 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (3,0 g, 8,1 mmoles) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó con agitación a 80° C durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (20%) para producir el éster dimetílico del ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-malónico (1,4 g) como un aceite de color amarillo claro. MS:  $[M+H]^+$  487,9/486,0;  $t_R = 2,82$  minutos (método 1)
- 10

Paso 44C: ácido 2-(4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil)-acético

- 15 Se agitó a 60° C una mezcla del éster dimetílico del ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-malónico (1,4 g, 2,8 mmoles) y LiOH-H<sub>2</sub>O (0,7 g, 16,7 mmoles) en una mezcla de THF (20 ml.) y agua (2 ml) durante 24 horas, y a continuación se acidificó mediante HCl 1 N a pH 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en DCM para producir el ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético (427 mg). MS:  $[M+H]^+$  413,9/412,0;  $t_R = 2,60$  minutos (método 1).
- 20

Paso 44D: éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido (4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil-fenil]-acético

- 25 A una solución de DCM (10 ml) que contenía el ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético (427 mg, 1,0 mmoles) y 2-trimetilsililetanol (183 mg, 1,5 mmoles), se añadieron DMAP (18,9 mg, 0,15 mmoles) y DCC (320 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró y después se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (20%) para dar el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido (4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil-fenil]-acético (520 mg). MS:  $(M-CH_2CH_2)^+$  487,9/486,0;  $t_R = 3,34$  minutos (método 1).

Paso 44E: éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido [5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

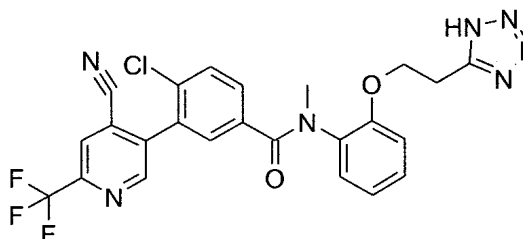
- 30 Se obtuvo el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido [5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (570 mg) a partir del correspondiente éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido {4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético (520 mg) según el paso 2D del Ejemplo 2. MS:  $[M+H]^+$  560,2;  $t_R = 3,45$  minutos (método 1).

Paso 44F: Ácido (5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil)-acético

- 35 Se obtuvo el éster 2-trimetilsilanil-etílico del ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético (615 mg) a partir del éster 2-2-trimetilsilanil-etílico del ácido [5-cloro-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (570 mg) y 5-bromo-2-trifluorometil-isonicotinonitrilo **1-1** (305 mg) según el paso 38C.1 del Ejemplo 38. El producto bruto se disolvió de nuevo en THF (10 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se aciduló con HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH en DCM para producir el ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético **44-1** (246 mg). MS:  $[M+H]^+$  504,0;  $t_R = 7,54$  minutos (método 2).
- 40

## Ejemplo 45

## 4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-benzamida



## Paso 45A: 3-(2-metilamino-fenoxi)-propionitrilo

- 5 Se sometió a reflujo una solución de 2-metilaminofenol (0,74 g, 6,0 mmoles), Triton B (60  $\mu$ l, 40% en agua) y acrilonitrilo (4,0 ml, 60 mmoles) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano para dar 3-(2-metilamino-fenoxi)-propionitrilo (4,0 g) como un aceite marrón.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  177,1;  $t_R = 0,715$  minutos (método 1).

## 10 Paso 45B: metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-amina

- Se añadió a una solución de 3-(2-metilamino-fenoxi)-propionitrilo (1,55 g, 8,8 mmoles) y azidotributilestano (3,6 ml, 13,2 mmoles) en tolueno (30 ml), trietilaluminio (9,3 ml, 17,6 mmoles, 1,9 M en tolueno). La mezcla se calentó a 80° C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa de acetato de etilo se separó y se retiró. La metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-amina resultante permaneció en la solución acuosa y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  220,1;  $t_R = 0,388$  minutos (método 1).

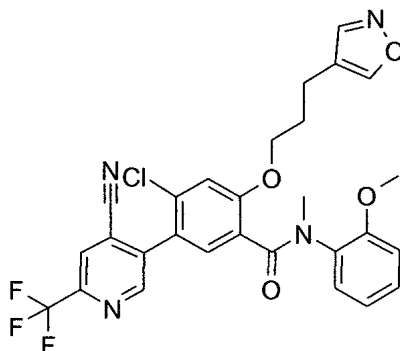
## Paso 45C: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-benzamida

- Se basificó la solución acuosa con agitación de la metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-amina con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se diluyó con acetonitrilo (40 ml). Se añadió gota a gota el cloruro de 4-cloro-5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoilo (paso 39A, 2,9 g, 8,8 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas, se aciduló, y se concentró para eliminar el acetonitrilo. La mezcla concentrada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con 2% de MeOH en DCM y después se purificó más mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en hexano para producir la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-benzamida **45-1** (3,2 g).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  528,2;  $t_R = 3,43$  minutos (método 3).

De manera similar, se preparó la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi] fenil}-benzamida **45-2**.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  558,1;  $t_R = 7,82$  minutos (método 2).

## Ejemplo 46

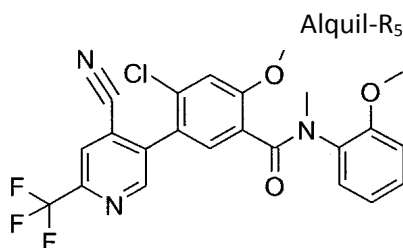
## 4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-il-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida



Paso 46A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-il-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

5 A una solución de 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (30 mg, 0,065 mmoles) en THF (700  $\mu$ l), se añadieron 3-isoxazol-4-il-propan-1-ol (9 mg, 0,071 mmoles), trifenilfosfina (26 mg, 0,089 mmoles) y DIAD (20  $\mu$ l, 0,098 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró, se diluyó con 1 ml de MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-il-propoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **46-1**. MS: (M+H)<sup>+</sup>: 571,2, t<sub>R</sub> = 6,12 minutos (método 3).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar.

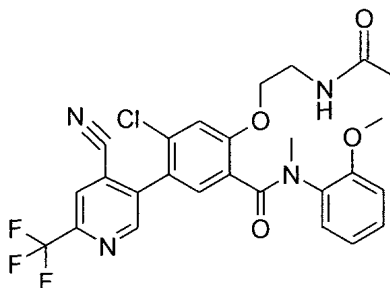


10

Ejemplo	-Alquilo-	-R <sub>5</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
46-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	isoxazol-4-il	571,2	6,12	3
46-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenil	596,5	6,97	3
46-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	pirazin-2-il	568,4	5,71	3
46-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il	649,3	6,39	3

Ejemplo 47

2-(2-Acetilamino-etoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

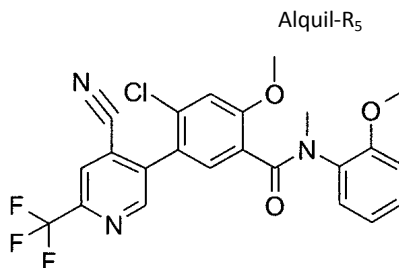


15

Paso 47A: 2-(2-acetilamino-etoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

20 A una solución de 2-(2-amino-etoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (30 mg, 0,06 mmoles) en DCM (1 ml) se añadieron anhídrido acético (11  $\mu$ l, 0,12 mmoles) y DIPEA (16  $\mu$ l, 0,09 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con 1 ml de MeOH y se purificó por HPLC preparativa dando la 2-(2-acetilamino-etoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida. MS: (M+H)<sup>+</sup> 547,1, t<sub>R</sub> = 7,48 minutos (método 2).

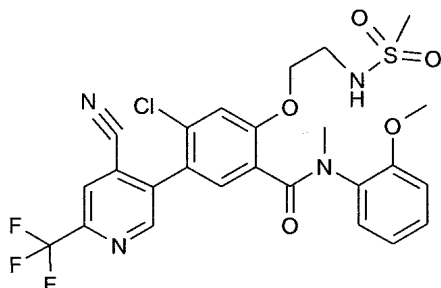
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar.



Ejemplo	-Alquilo-	-R <sub>5</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
47-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHC(=O)CH <sub>3</sub>	547,1	7,48	2
47-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> )C(=O)CH <sub>3</sub>	561,0	7,19	2
47-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHC(=O)CH <sub>3</sub>	561,1	7,28	2
47-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHC(=O)CF <sub>3</sub>	601,1	8,54	2
47-5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> )C(=O)CF <sub>3</sub>	615,0	8,78	2

## Ejemplo 48

4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida



5

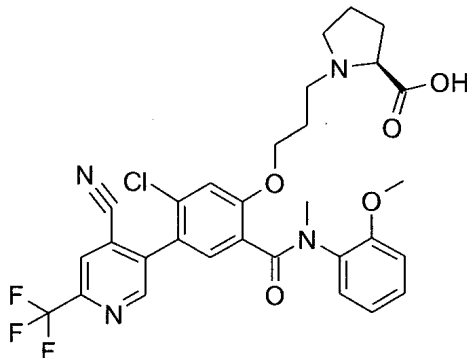
Paso 48A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida

10 A una solución de 2-(2-amino-etoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (30 mg, 0,06 mmoles) en DCM (1 ml), se añadieron cloruro de metanosulfonilo (7 µl, 0,09 mmoles) y DIPEA (16 µl, 0,09 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con 1 ml de MeOH y se purificó por HPLC preparativa produciendo la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **48-1**. MS: (M+H)<sup>+</sup>: 583,0, t<sub>R</sub> = 7,61 minutos (método 2).

15 Se preparó de forma similar la 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-etoxi]-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida **48-2**. MS: 597,1 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 7,91 minutos (método 2).

## Ejemplo 49

Ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



## 5 Paso 49A: éster terc-butílico del ácido (S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (350 mg, 2,04 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml), se añadieron 3-bromo-propan-1-ol (268 µl, 3,06 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (844 mg, 6,12 mmoles). La mezcla se calentó a 85° C durante la noche, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 95/5) para dar 444 mg del éster terc-butílico del ácido (S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidina-2-carboxílico MS: 230,2 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,99 minutos (método 1).

10

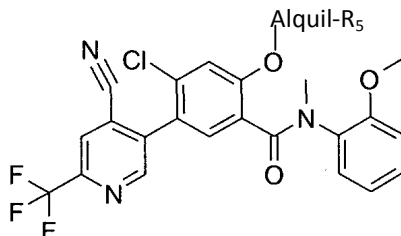
Paso 49B: ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

Al alcohol 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida (30 mg, 0,065 mmoles) disuelto en THF (700 µl), se añadieron el éster terc-butílico del ácido (S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (18 mg, 0,078 mmoles), trifenilfosfina (26 mg, 0,1 mmoles) y DIAD (20 µl, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con 1 ml de MeOH y se purificó por HPLC preparativa. El éster terc-butílico del ácido (S)-1-(2-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-etil)-pirrolidina-2-carboxílico resultante se trató con 50% TFA en DCM (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró dando el ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-propil)-pirrolidina-2-carboxílico **48-1**. MS: 617,4 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,44 minutos (método 3).

15

20

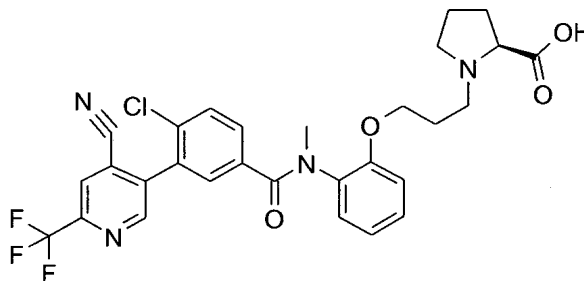
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar



Ejemplo	-Alquilo-	-R <sub>5</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
49-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	617,4	4,44	3
49-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	603,4	3,85	3
49-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	603,3	3,81	3
49-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	617,4	4,39	3

## Ejemplo 50

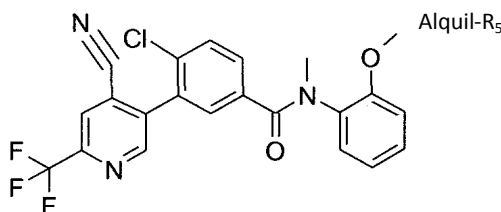
Ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Paso 50A: ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

Se añadió a 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (30 mg, 0,069 mmoles) disuelta en THF (700  $\mu$ l), el éster terc-butílico del ácido (S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (18 mg, 0,078 mmoles), trifetilfosfina (26 mg, 0,1 mmoles) y DIAD (20  $\mu$ l, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con 1 ml de MeOH y se purificó por HPLC preparativa. El éster terc-butílico del ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)propil]-pirrolidina-2-carboxílico resultante se trató con 50% TFA en DCM (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró dando el ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico **50-1**. MS: 587,4 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,34 minutos (método 3).

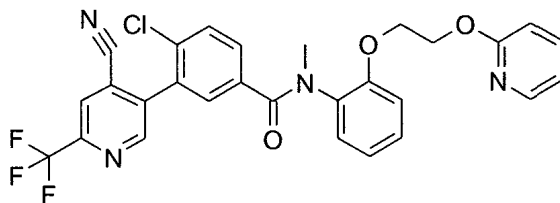
- 15 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar



Ejemplo	-Alquilo-	-R <sub>5</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>R</sub> (minutos)	Método de HPLC
50-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	587,4	4,34	3
50-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	573,1	5,92	2
50-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	573,1	5,93	2
50-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	587,4	4,33	3

## Ejemplo 51

## 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-benzamida



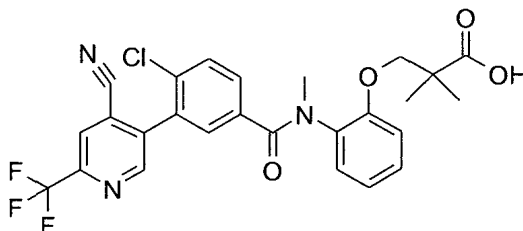
## Paso 51A: éster etílico de 2-(piridin-2-iloxi)-ácido metanosulfónico

- 5 Se disolvió 2-(piridin-2-iloxi)-etanol (100 mg, 0,72 mmoles) en DCM (2 ml) y se añadieron MsCl (72  $\mu$ l, 0,94 mmoles) y DIPEA (192  $\mu$ l, 1,08 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 114 mg del éster etílico de 2-(piridin-2-iloxi)-ácido metanosulfónico que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.
- 10 Paso 51 B: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-benzamida

- Se añadió a 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (50 mg, 0,12 mmoles) disuelta en DMF (500  $\mu$ l), el éster etílico del ácido 2-(piridin-2-iloxi)-metanosulfónico (30 mg, 0,14 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 40° C durante 1 hora. Después de la filtración y dilución con MeOH la mezcla se purificó por HPLC preparativa produciendo la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-benzamida **51-1**. MS: 553,2 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 5,2 minutos (método 3).
- 15

## Ejemplo 52

## Ácido 3-(2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-2,2-dimetil-propiónico



- 20 Paso 52A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida
- Se disolvió la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-benzamida (200 mg, 0,46 mmoles) en DMF (2 ml) y se añadió 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (72  $\mu$ l, 0,94 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (192  $\mu$ l, 1,08 mmoles). La mezcla se agitó a 65° C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Cromatografía en columna de gel de sílice (1% MeOH en DCM con gradiente de hasta 5% MeOH en DCM) seguido de HPLC preparativa proporcionó la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida. MS: 518,3 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 6,16 minutos (método 3).
- 25

## Paso 52B: ácido 3-(2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-2,2-dimetil-propiónico

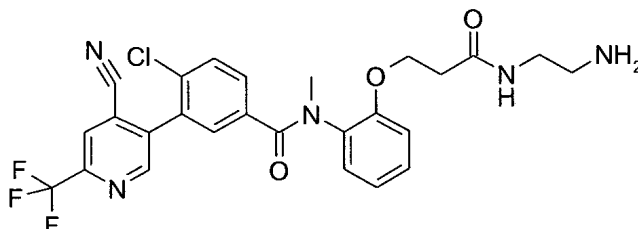
- 30 Se añadió ácido peryódico (68 mg, 0,30 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (200  $\mu$ l) a 0° C, al óxido de Cr(VI) (0,7 mg, 0,0073 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0° C. Se añadió una solución de 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-fenil]-N-metil-benzamida (29 mg, 0,056 mmoles) disuelta en CH<sub>3</sub>CN (200  $\mu$ l) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se enjuagó con CH<sub>3</sub>CN, se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para



dar el ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil-metil-amino]-fenoxi]-2,2-dimetil-propiónico **52-1**. MS: 532,3 (M+H)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,65 minutos (método 3).

Ejemplo 53

N-{2-[2-(2-Amino-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil}-4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida



5

Paso 53A: N-{2-[2-(2-amino-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil}-4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida

Se añadió a una mezcla del ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propiónico **11-4** (50 mg, 0,10 mmoles) y el éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (51,5 mg, 0,54 mmoles) en DMF (500 µl), EDCI (22 mg, 0,12 mmoles), HOBt (16 mg, 0,12 mmoles) y DIPEA (34 µl, 0,19 mmoles). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (500 µl) y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el éster terc-butílico del ácido {2-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil piridin 3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenoxi)-propionilamino]-etil}-carbámico. Después del tratamiento con 50% de TFA en DCM (1 ml) durante 2 horas, seguido de concentración *al vacío*, se obtuvo la N-{2-[2-(2-amino-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil}-4-cloro-3-(4-ciano-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida **53-1**. MS [M+H]<sup>+</sup> 546,1; t<sub>R</sub> = 5,66 minutos (método 2).

15

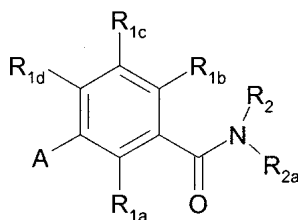
Del mismo modo se preparó la 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-[2-(3-oxo-3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-benzamida **53-2**. MS [M+H]<sup>+</sup> 572,1; t<sub>R</sub> = 5,89 minutos (método 2).

20

Se apreciará que, aunque las realizaciones específicas de la invención se han descrito en este documento para propósitos de ilustración, pueden hacerse diversas modificaciones. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

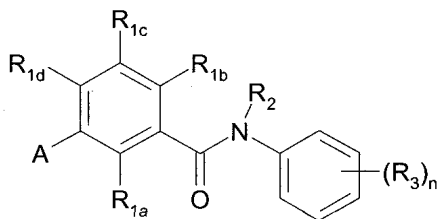
1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



y estereoisómeros, ésteres, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 5 A es piridilo, fenilo, quinolinilo, o tienopirimidinilo, en donde el piridilo, fenilo, quinolinilo, o tienopirimidinilo están sustituidos con de 0-5 R<sub>4</sub>;
- R<sub>1a</sub> es H, halógeno, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxi o trifluorometilo;
- R<sub>1b</sub> y R<sub>1c</sub> son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidroxilo, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, o -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>;
- 10 R<sub>1d</sub> es Cl, F, metilo o CF<sub>3</sub>;
- R<sub>2</sub> es -alquiloC<sub>1-4</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>;
- R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, heteroarilo sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, arilo-alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub> o heteroarilo-alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con de 0-4 R<sub>3</sub>, en donde el heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático de 5-10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S;
- 15 R<sub>3</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, ciano, halo-alquiloC<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo-C<sub>1-6</sub>-R<sub>5</sub>(p), -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, heterociclo-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>;
- R<sub>4</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, tioalquiloC<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;
- 20 R<sub>5</sub> en cada aparición es independientemente H, hidroxilo, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)O-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, O-heterociclo o un heterociclo, en donde dicho heterociclo y dicho -O-heterociclo están sustituidos con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxilo, oxo, tio, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-4</sub> y -COOH;
- 25 R<sub>6</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>-OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, o alquiloC<sub>1-4</sub>-O-C(O)-O-alquiloC<sub>1-6</sub>;
- R<sub>7</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxilo, o heterociclo donde dicho heterociclo está sustituido con de 0-4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ceto, -NH<sub>2</sub> y -COOH;
- R<sub>8</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)-haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-haloalquiloC<sub>1-4</sub> o -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>;
- 30 R<sub>9</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, o -C(O)-alquiloC<sub>1-4</sub>;
- en donde el heterociclo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico policíclico de 7-17 miembros que es saturado, insaturado, o aromático y que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 35 m es de 0-2; y
- p en cada aparición es independientemente de 1-3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura (Ia):



(Ia)

o un estereoisómero, éster, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde:

A es piridilo, fenilo, quinolinilo, o tienopirimidinilo, en donde el piridilo, fenilo, quinolinilo, o tienopirimidinilo están sustituidos con de 0-4 R<sub>4</sub>;

R<sub>1a</sub> es H, halógeno, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxi o trifluorometilo;

10 R<sub>1b</sub> y R<sub>1c</sub> son iguales o diferentes y son independientemente H, halógeno, hidroxilo, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, o -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>;

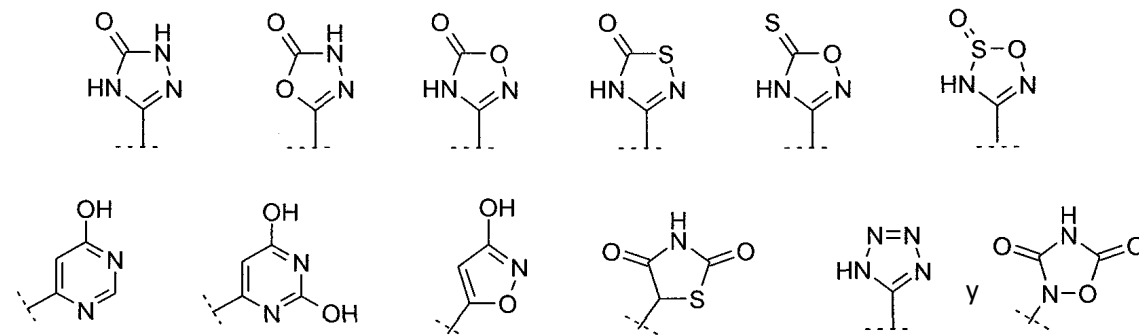
R<sub>1d</sub> es Cl, metilo o CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es -alquiloC<sub>1-4</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> ;

R<sub>3</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, halo-alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo-C<sub>1-6</sub>-R<sub>5</sub>(p), -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -NR<sub>7</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>;

15 R<sub>4</sub> en cada aparición es independientemente halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, tioalquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

20 R<sub>5</sub> en cada aparición es independientemente H, hidroxilo, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)O-alquiloC<sub>1-6</sub>, -OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>, o un heterociclo o seleccionado del grupo que consiste en



R<sub>6</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>-OC(O)-alquiloC<sub>1-6</sub>, o alquiloC<sub>1-4</sub>-O-C(O)-O-alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sub>7</sub> es H, alquiloC<sub>1-4</sub>, hidroxilo;

25 R<sub>8</sub> es H, alquiloC<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquiloC<sub>1-4</sub>, o -S(O)<sub>m</sub>-alquiloC<sub>1-4</sub>;

R<sub>9</sub> en cada aparición es independientemente H, alquiloC<sub>1-4</sub>, o -C(O)-alquiloC<sub>1-4</sub>;

m es de 0-2;

n es de 0-4; y

p en cada aparición es independientemente de 1-3.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es piridilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub> o fenilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub>.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde A es 2-piridilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub>.
5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde A es 3-piridilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub>.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es quinolinilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub> o tienopirimidinilo sustituido con de 0-4 R<sub>4</sub>.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>1c</sub> son H.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1b</sub> es -alquilo-C<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> o O-alquilo-C<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, p es 1, y R<sub>5</sub> es H, hidroxilo o -COOR<sub>6</sub>.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>2a</sub> es fenilo sustituido con 1 o 2 R<sub>3</sub>, en donde uno de R<sub>3</sub> es O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, p es 1, y R<sub>5</sub> es H, hidroxilo o -COOR<sub>6</sub>.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> es alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>-O-alquiloC<sub>1-6</sub>(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub> o -O-alquiloC<sub>1-6</sub>-(R<sub>5</sub>)<sub>p</sub>.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es
- (a) Ácido 3-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico, ácido 3-(2-([4-cloro-3-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico, ácido 3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenoxi)-propiónico, ácido 3-(2-([4-cloro-3-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-3-metil-fenoxi)-propiónico, ácido 3-(2-([4-cloro-3-(6-ciano-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-3-metil-fenoxi)-propiónico, ácido 3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-3-metil-fenoxi)-propiónico, ácido 4-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenil)-butírico, éster metílico del ácido 2-([4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-benzoil]-metil-amino)-benzoico, 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-metil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o
- (b) Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico, ácido 3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-6-metil-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-propiónico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico, ácido 4-{5-cloro-2-[(5-cloro-2-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi}-butírico, éster metílico del ácido 2-[[2-(3-carboxi-propoxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-benzoico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[metil-(2-oxazol-5-il-fenil)-carbamoil]-fenoxi}-butírico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-butírico, 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-propoxi]-benzamida, 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-fenil}-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad ovárica policística, dismenorrea, dispareunia, menorragia, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica, induración, trastornos generales del ciclo menstrual, insuficiencia ovárica prematura debido a la quimioterapia o la menopausia precoz, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales tales como los cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas hipofisarios gonadotróficos, adenomiosis, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, anticoncepción o la infertilidad preferiblemente de endometriosis, dismenorrea, enfermedad ovárica policística o fibroides uterinos o hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, mioma del útero, cáncer prostático, cáncer del útero, cáncer de mama o adenomas hipofisarios gonadotróficos.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento para el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad ovárica policística, dismenorrea, dispareunia, menorragia, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica, induración, trastornos generales del ciclo menstrual, insuficiencia ovárica prematura debido a la quimioterapia o la

- menopausia precoz, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas hipofisarios gonadotróficos, adenomiosis, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, anticoncepción o infertilidad, preferiblemente de endometriosis, dismenorrea, enfermedad ovárica policística o fibroides uterinos o hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, mioma del útero, cáncer prostático, cáncer del útero, cáncer de mama o adenomas hipofisarios gonadotróficos.
- 5
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad ovárica policística, dismenorrea, dispareunia, menorragia, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica, induración, trastornos generales del ciclo menstrual, insuficiencia ovárica prematura debido a la quimioterapia o la menopausia precoz, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas hipofisarios gonadotróficos, adenomiosis, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, anticoncepción o infertilidad preferiblemente de endometriosis, dismenorrea, enfermedad ovárica policística o fibroides uterinos o hipertrofia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, mioma del útero, cáncer prostático, cáncer del útero, cáncer de mama o adenomas hipofisarios gonadotróficos.
- 10
- 15