

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 810**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2011 E 11700348 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2526096**

54 Título: **Compuestos de 4-fenoxi-nicotinamida o 4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida**

30 Prioridad:

21.01.2010 EP 10151319

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

12.06.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BISSANTZ, CATERINA;
DEHMLow, HENRIETTA;
ERICKSON, SHAWN, DAVID;
KIM, KYUNGJIN;
MARTIN, RAINER, E.;
OBST SANDER, ULRIKE;
PIETRANICO-COLE, SHERRIE, LYNN;
RICHTER, HANS y
ULLMER, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 537 810 T3

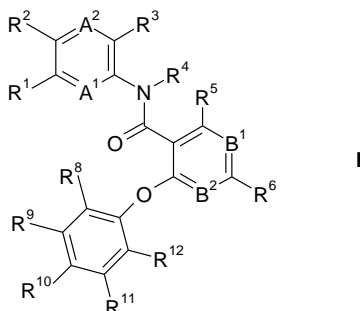
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-fenoxi-nicotinamida o 4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-fenoxi-nicotinamida o 4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

- 10 en la que
 A^1 es CR^{13} o N;
 A^2 es CR^{14} o N;
 R^1 y R^2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-
alquilo C_{1-7} , ciano y alcoxi C_{1-7} ;
15 R^{13} y R^{14} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno,
halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano, alcoxi C_{1-7} , amino y (alquil C_{1-7})-sulfanilo;
 R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano,
cicloalquilo C_{3-7} , N-heterociclilo, heteroarilo de cinco eslabones, fenilo y $-NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} se
eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
20 R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; o
 R^3 y R^4 o R^3 y R^{14} juntos son $-X-(CR^{17}R^{18})_n-$ y forman parte de un anillo; en el que
X se elige entre el grupo formado por $-CR^{19}R^{20}$, O, S, C=O y NR^{21} ;
 R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
25 R^{19} y R^{20} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-
carbonilo, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} y
halógeno,
o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo u oxetanilo o juntos forman un
grupo $=CH_2$ o $=CF_2$;
30 R^{21} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} ;
cicloalquilo C_{3-7} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-7} , dicho cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido por
carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo;
heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-7} ,
heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} ,
carboxil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} ,
35 (alquil C_{1-7})-carbonilo-alquilo C_{1-7} ,
(alquil C_{1-7})-sulfonilo,
fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,
fenilcarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo y
fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,
40 o R^{21} y R^{17} juntos son $-(CH_2)_3-$ y forman parte de un anillo, o
 R^{21} junto con un par de R^{17} y R^{18} son $-CH=CH-CH=$ y forman parte de un anillo;
y n es el número 1, 2 ó 3;
 B^1 es N o N^+-O^- ;
 B^2 es CR^7 o N;
45 R^5 , R^6 y R^7 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi
 C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} y ciano;
y R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:
hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} ,
alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} ,
50 hidroxil, hidroxil-alcoxi C_{1-7} ,
hidroxil-alquilo C_{1-7} , hidroxil-alqueno C_{3-7} , hidroxil-alquino C_{3-7} ,
ciano, carboxilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, aminocarbonilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alqueno C_{2-7} , carboxil-
alquino C_{2-7} ,
(alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alqueno C_{2-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquino C_{2-7} ,

5 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-
 (alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,
 (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,
 carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇,
 10 carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-
 alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-
 aminocarbonilo, di-(hidroxil-alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquil C₁₋₇-amino-carbonilo,
 hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,
 di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo,
 15 fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi
 C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 fenil-carbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
 halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
 20 halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 fenil-alquilo C₁₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
 halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 fenil-alquinilo C₂₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
 halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 25 heteroarilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
 halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 heteroaril-carbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos
 entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos
 30 elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos
 entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por
 restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y
 heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, en donde heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por
 restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, siempre que se excluyan los compuestos elegidos del grupo
 constituido por
 35 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida,
 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida,
 4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-pirimidincarboxamida,
 N-(4-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida,
 N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida, y
 40 N-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida.

Los compuestos de la fórmula I poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores o ligandos del receptor GPBAR1. Más especialmente, los compuestos son potentes agonistas del GPBAR1.

45 La diabetes mellitus es una amenaza siempre creciente para la salud humana. Por ejemplo, en Estados Unidos las
 estimaciones actuales mantienen que unos 16 millones de personas sufren la diabetes mellitus. La diabetes de tipo
 II, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de la insulina, alcanza una cifra del 90-95% de los
 casos de diabetes, provocando cada año la muerte de 193.000 residentes de EE.UU. La diabetes de tipo II es la
 séptima causa principal de todas las muertes. En las naciones occidentales, la diabetes de tipo II afecta actualmente
 50 al 6% de la población adulta, con una frecuencia que se espera que crezca a nivel mundial un 6% por año. Aunque
 hay ciertos rasgos hereditarios que pueden predisponer a individuos concretos a desarrollar la diabetes de tipo II, la
 fuerza de empuje que se halla detrás del actual incremento de la incidencia de la enfermedad es el estilo de vida
 cada vez más sedentario, la dieta y la obesidad, que ahora predomina en los países industrializados.
 Aproximadamente el 80% de las personas que sufren la diabetes de tipo II son personas que tienen un claro sobre-
 55 peso. Además, un número creciente de jóvenes está desarrollando esta enfermedad. Ahora, a nivel internacional se
 reconoce que la diabetes de tipo II es una de las principales amenazas para la salud humana en el siglo XXI.

La diabetes de tipo II se manifiesta como incapacidad para regular adecuadamente los niveles de glucosa en la
 sangre y puede caracterizarse por un defecto en la secreción de insulina o en la resistencia a la insulina. En efecto,
 60 los que sufren la diabetes de tipo II tienen poca insulina o no pueden utilizar la insulina eficazmente. La resistencia a
 la insulina indica la incapacidad de los tejidos corporales para responder apropiadamente a la insulina endógena. La
 resistencia a la insulina se desarrolla por múltiples factores, incluyendo los genéticos, la obesidad, la edad y un nivel
 elevado de azúcar en la sangre durante largo períodos de tiempo. La diabetes de tipo II, también llamada diabetes
 iniciada en la madurez, puede desarrollarse en cualquier edad, pero lo más normal es que aparezca en la edad
 65 adulta. Con todo está aumentando la incidencia de la diabetes de tipo II en los niños. En los diabéticos, los niveles

de glucosa formados en la sangre y en la orina provoca una micción excesiva, sed, hambre y problemas de metabolismo de grasas y de proteínas. Si no se trata, la diabetes puede provocar complicaciones letales, incluyendo la ceguera, el fallo renal y las enfermedades cardíacas.

5 La diabetes de tipo II se trata actualmente por diversos métodos. Un primer método consiste en la terapia a través de la dieta y/o el ejercicio, ya sea solo, ya sea en combinación con agentes terapéuticos. Dichos agentes pueden incluir la insulina o fármacos que reducen los niveles de glucosa en la sangre. Un 49% de los individuos que sufren la diabetes de tipo II necesitan medicación oral, un 40% necesitan inyecciones de insulina o una combinación de inyecciones de insulina y medicación oral y un 10% recurren solo a la dieta y el ejercicio.

10 Las terapias actuales incluyen: los secretagogos de insulina, por ejemplo las sulfonilureas, que aumenta la producción de insulina en las células β del páncreas; los efectores que reducen la glucosa, por ejemplo la metformina que reduce la producción de glucosa en el hígado; los activadores del receptor γ activado con proliferador de peroxisoma (PPAR γ), por ejemplo las tiazolidinadionas, que potencian la acción de la insulina; y los inhibidores de la α -glucosidasa que interfieren en la producción de glucosa en el intestino. Sin embargo, existen deficiencias asociadas a los tratamientos actualmente disponibles. Por ejemplo, las sulfonilureas y las inyecciones de insulina pueden conllevar episodios hipoglucémicos y aumento de peso. Además, los pacientes suelen ir perdiendo la respuesta a las sulfonilureas con el tiempo. La metformina y los inhibidores de la α -glucosidasa conducen a menudo a problemas gastrointestinales y los agonistas PPAR γ tienden a provocar un aumento de peso y edemas.

25 Los ácidos biliares (BA) son moléculas anfipáticas sintetizadas en el hígado a partir de colesterol y se almacenan en la vejiga biliar hasta verter la secreción al duodeno e intestino, que desempeñan un papel importante en la solubilización y absorción de las grasas de la dieta y de vitaminas solubles en grasas. Aprox. un 99% de los BA se absorben de nuevo por difusión pasiva y transporte activo en la porción terminal del íleo y se transporta de nuevo al hígado a través de la vena portal (circulación enterohepática). En el hígado, los BA disminuyen su propia biosíntesis a partir del colesterol por activación del receptor alfa del farnesoide X (FXR α) y correactivo heterodímero pequeño (SHP), que conduce a la represión de la transcripción de la 7 α -hidroxilasa del colesterol, que es el paso que limita la velocidad de la biosíntesis de los BA a partir del colesterol.

30 El GPBAR1, que en la bibliografía técnica se denomina también TGR5, M-BAR o BG37, se ha identificado recientemente como receptor asociado a la proteína G (GPCR), causante de los BA (Kawamata y col., J. Biol. Chem. 278, 9435-9440, 2003; Maruyama y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 298, 714-719, 2002). El GPBAR1 es un GPCR asociado a las G(alfa) y la estimulación mediante la fijación de ligando causa la activación de la adenililciclase, que conduce a la elevación del cAMP intracelular y la posterior activación de los mecanismos de señalización descendente ("downstream"). El receptor humano comparte una identidad de aminoácidos del 86, 90, 82 y 83% con el receptor bovino, de conejo, de rata y de ratón, respectivamente. El GPBAR1 se expresa con abundancia en el tracto intestinal, monocitos y macrófagos, pulmón, bazo, placenta (Kawamata y col., J. Biol. Chem. 278, 9435-9440, 2003). Los BA inducen la internalización de receptor, la producción de cAMP intracelular y la activación de quinasas reguladas por señal extracelular en células HEK293 y CHO que expresan el GPBAR1.

45 Se ha encontrado que el GPBAR1 se expresa en abundancia en monocitos/macrófagos de humanos y conejos (Kawamata y col., J. Biol. Chem. 278, 9435-9440, 2003) y el tratamiento con BA suprime la producción de citoquinas inducida por LPS en macrófagos alveolares de conejo y en células THP-1 humanas que expresan el GPBAR1. Estos datos sugieren que los ácidos biliares pueden suprimir la función del macrófago a través de la activación del GPBAR1. En el hígado, el GPBAR1 funcional se ha encontrado en las membranas plasmáticas de las células de Kupffer, que median la inhibición de la expresión de las citoquinas inducida por LPS (Keitel, Biochem. Biophys. Res. Commun. 372, 78-84, 2008) y de células endoteliales sinusoidales, mientras que las sales biliares conducen a un incremento del cAMP intracelular y a la activación y expresión intensificada de la sintasa del óxido nítrico (NO) endotelial (Keitel, Hepatology 45, 695-704, 2007). Se ha detectado además el GPBAR1 en colangiocitos de hígado de rata (Keitel, Biochem. Biophys. Res. Commun. 372, 78-84, 2008). Los ácidos biliares hidrófobos, por ejemplo el ácido taurolitocólico, aumentan el cAMP en los colangiocitos, lo cual sugiere que el GPBAR1 puede modular la secreción ductal y el flujo biliar. Resumiendo, los agonistas del GPBAR1 pueden disparar un mecanismo protector y también medicativo en los hígados colestáticos.

55 El GPBAR1 se expresa en líneas celulares enteroendocrinas intestinales de origen humano (NCI-H716) y murino (STC-1, GLUTag) (Maruyama y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 298, 714-719, 2002). La estimulación del GPBAR1 con los BA estimula la producción de cAMP en las células NCI-H716. Los aumentos intracelulares de cAMP sugieren que los BA pueden inducir la secreción del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1). Obviamente, la activación del GPBAR1 con los BA fomenta la secreción de GLP-1 en las células STC-1 (Katsuma y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 329, 386-390, 2005). Se ha demostrado la especificidad de receptor mediante ensayos de interferencia de RNA, que revelan que la expresión reducida de GPBAR1 se traduce en una menor secreción de GLP-1. Existe una evidencia contundente de que la liberación de GLP-1 inducida por GPBAR1 se extiende al nivel "in vivo". En el colon de rata perfusionado vascularmente y aislado, se ha constatado que los BA disparan la secreción del GLP-1 (Plaisancie y col., J. Endocrin. 145, 521-526, 1995). Empleando una combinación de estudios

farmacológicos y genéticos “in vivo” sobre la función de aumento o pérdida de peso, se pone de manifiesto que la señalización del GPBAR1 induce la liberación del GLP-1 que conduce a una mejora de las funciones hepática y pancreática y una intensificación de la tolerancia de la glucosa en ratones obesos (Thomas y col., *Cell. Metabolism* 10, 167-177, 2009). En los humanos, la administración intracolónica de desoxicolato produce un aumento notable de los niveles de GLP-1 y del co-secretado PYY en el plasma (Adrian y col., *Gut* 34, 1219-1224, 1993).

El GLP-1 es un péptido secretado por las células L enteroendocrinas y se ha observado que en humanos estimula la liberación de insulina de manera dependiente de la glucosa (Kreymann y col., *Lancet* 2, 1300-1304, 1987) y los estudios realizados en animales experimentales han demostrado que esta hormona incretina es necesaria para la homeostasis normal de la glucosa. Además, el GLP-1 puede desplegar varios efectos beneficiosos en la diabetes y la obesidad, incluyendo: 1) una mayor eliminación de la glucosa, 2) la supresión de la producción de glucosa, 3) un menor vaciado gástrico, 4) la reducción de ingestión de comida y 5) la pérdida de peso. En fechas más recientes, mucha investigación se ha centrado en el uso de GLP-1 para el tratamiento de trastornos y estados patológicos, tales como la diabetes mellitus, el estrés, la obesidad, el control del apetito y la saciedad, la enfermedad de Alzheimer, la inflamación y las enfermedades del sistema nervioso central (véase, por ejemplo, Bojanowska y col., *Med. Sci. Monit.* 8, RA271-8, 2005; Perry y col., *Current Alzheimer Res.* 3, 377-385, 2005; y Meier y col., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2, 91-117, 2005). Sin embargo, el uso de un péptido para el tratamiento clínico es limitado porque es difícil de administrar y porque tiene poca estabilidad “in vivo”. Por lo tanto, una molécula pequeña, que imita los efectos del GLP-1 directamente o la secreción del GLP-1, puede ser útil para el tratamiento de un gran número de trastornos y estados patológicos, ya descritos antes, por ejemplo la diabetes mellitus.

El PYY se secreta simultáneamente con el GLP-1 en las células L intestinales después de las comidas. Un producto de descomposición del PYY causada por la dipeptidil-peptidasa-IV (DPP4) es el PYY[3-36] (Eberlein y col., *Peptides* 10, 797-803, 1989) (Grandt y col., *Regul. Pept.* 51, 151-159, 1994). Este fragmento constituye aproximadamente el 40% de la inmunorreactividad total de tipo PYY en extractos humanos y caninos y aprox. un 36 % de la inmunorreactividad total PYY en plasma en estado de ayunas, que puede superar ligeramente el 50 % después de las comidas. Se ha publicado que el PYY[3-36] es un ligando selectivo de los receptores Y2 e Y5. Se ha publicado que la administración periférica del PYY reduce la secreción de ácidos gástricos, la motilidad gástrica, la secreción pancreática exocrina (Yoshinaga y col., *Am. J. Physiol.* 263, G695-701, 1992), la contracción de la vejiga biliar y la motilidad intestinal (Savage y col., *Gut* 28, 166-170, 1987). Se ha demostrado que la inyección intra-arcuada (IC) o intraperitoneal (IP) del PYY3-36 reduce la nutrición en las ratas y, en forma de tratamiento crónico, reduce el aumento de peso corporal. La infusión intravenosa (IV) (0,8 pmoles/kg/min) del PYY3-36 durante 90 min reduce la ingestión de comida en sujetos humanos obesos y normales en un 33 % durante 24 horas. Estos datos sugieren que el sistema PYY puede tomarse como diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad (Bloom y col., *Nature* 418, 650-654, 2002).

Además, la activación del GPBAR1 puede ser beneficiosa para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico. Los ratones alimentados con una dieta de alto contenido en grasas (HFD) que lleva un 0,5% de ácido cólico aumentan menos de peso que los ratones de control alimentados únicamente con la HFD, con independencia de la cantidad de pienso ingerida (Watanabe y col., *Nature* 439, 484-489, 2006). Estos efectos son independientes del FXR-alfa y es probable que deriven de la fijación de los BA sobre el GPBAR1. El mecanismo propuesto mediado por el GPBAR1 conduce a la posterior inducción de la enzima de tipo 2 que activa la hormona tiroide en función del cAMP (D2), que convierte la T3 inactiva en la T4 activa, produciéndose la estimulación del receptor de la hormona tiroide y favoreciendo el consumo energético. Los ratones que carecen del gen D2 son resistentes a la pérdida de peso inducida con el ácido cólico. Tanto en roedores como en humanos, los tejidos termogénicamente más importantes (el tejido adiposo pardo y la musculatura esquelética) están dirigidos específicamente por este mecanismo porque co-expresan el D2 y el GPBAR1. El mecanismo de señalización BA-GPBAR1-cAMP-D2 es, pues, un mecanismo crucial para la homeostasis de ajuste energético fino, que puede tomarse como objetivo de tratamiento para mejorar el control metabólico.

Es, pues, un objeto de la presente invención proporcionar agonistas selectivos que actúen directamente sobre el GPBAR1. Estos agonistas son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la activación del GPBAR1.

La EP 0 829 202 A2 se refiere a heteroariloxiacetamidas tales como, por ejemplo, N-(2,4-difluorofenil)-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-piridina (Diflufenican) que son agentes herbicidas. Los derivados de 2-amino-4-hidroxi-5-pirimidincarboxamida se describen como inhibidores de activación de la célula t en WO 2005/009443 A1. La 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 835633-84-6) y la 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 835633-86-8) se describen aquí como intermedios en la preparación de los inhibidores. La JP 2004 238361 A se refiere a la preparación de (trifluorometil)pirimidincarboxamidas como herbicidas e insecticidas potenciales y describe los compuestos 4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi-2-trifluorometil]-N-3-trifluorometil]fenil-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 745786-26-9), N-(4-fluorofenil)-4-3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 745786-27-0), N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-trifluorometil]-fenoxi]-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 745786-28-1), y N-(2,4-diclorofenil)-2-trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida (CAS N° 745786-29-2). La WO

2005/009989 A1 describe derivados de nicotinamida estructuralmente diferentes que son inhibidores de PDE4 y útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, respiratorias y alérgicas tales como asma, COPD, bronquitis y enfisema o para tratamiento de heridas. La WO 99/24404 se refiere a una familia diferente de compuestos de piridina como agentes anti-inflamatorios y para el tratamiento de enfermedades tales como dolor, cáncer y diabetes.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica porque son moléculas pequeñas y se fijan sobre y activan selectivamente al GPBAR1 con gran eficacia. Se espera que tengan un potencial terapéutico mayor que el de los compuestos ya conocidos de la técnica y que puedan utilizarse para el tratamiento de la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la dislipidemia y un amplio abanico de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

A menos que se indique otra cosa se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y describir el significado y el alcance de los diversos términos que se emplean en esta invención.

15 El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo e yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo y más preferidos el flúor y el cloro.

20 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, lineal o ramificado, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. El término "alquilo C₁₋₁₀" indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a diez átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos.

25 El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, con preferencia el metilo y etilo y con mayor preferencia el metilo.

35 El término "alqueno inferior" o "alqueno C₂₋₇" significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene un enlace olefínico y de 2 a 7, con preferencia de 3 a 6, con preferencia especial 3 ó 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alqueno inferior el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo (alilo).

40 El término "alquino inferior" o "alquino C₂₋₇" significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un triple enlace y de 2 a 7, con preferencia de 3 a 7, con preferencia especial 3 ó 4 átomos de carbono. Los grupos alquino inferior preferidos son el etinilo y el 1-propinilo (-C≡C-CH₂).

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" indica un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Es especialmente preferido el ciclopropilo.

45 El término "cicloalquilalquilo inferior" o "(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por cicloalquilo. Entre los grupos cicloalquilalquilo inferior preferidos está el ciclopropilmetilo.

50 El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi.

55 El término "alquilsulfanilo inferior" o "alquilsulfanilo C₁₋₇" indica un grupo -S-R, en el que R es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfanilo inferior son el metilsulfanilo (-SCH₃) o etilsulfanilo (-SC₂H₅).

El término "(alcoxi inferior)-carbonilo" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonilo" indica un grupo -CO-OR', en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los grupos (alcoxi inferior)-carbonilo preferidos son el metoxicarbonilo o el etoxicarbonilo.

60 El término "alcoxycarbonilalquilo inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto alcoxycarbonilalquilo preferido es el -CH₂-COOCH₃.

- El término “alcoxicarbonilalquenilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquenilo C₃₋₇” indica un grupo alquenilo inferior ya definido antes, que tiene por lo menos 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo inferior se ha reemplazado por un (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.
- 5 El término “alcoxicarbonilalquinilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquinilo C₃₋₇” indica un grupo alquinilo inferior ya definido antes, que tiene por lo menos 3 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo inferior se ha reemplazado por un grupo (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.
- 10 El término “alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un grupo aminocarbonilo ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por un grupo (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇. Un carboxilalquilaminocarbonilo inferior preferido es el –CO-NH-CH₂-COOCH₃.
- 15 El término “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquilamino C₁₋₇)-carbonilo” indica un grupo (alquil C₁₋₇)aminocarbonilo (-CO-NR, en donde R es alquilo C₁₋₇) en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido por (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇.
- 20 El término “alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-(alquil C₁₋₇)-amino-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior grupo se ha reemplazado por un grupo “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” ya definido antes. Un grupo alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo inferior preferido es el -CH₂-CO-NH-CH₂-COOCH₃.
- 25 El término “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-(alquil C₁₋₇)-(alquilamino C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-(alquil C₁₋₇)-(alquilamino C₁₋₇)-carbonilo”. Un grupo preferido es el -CH₂-CO-NCH₃-CH₂-COOCH₃.
- 30 El término “halogenoalquilo inferior” o “halógeno-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos están el trifluorometilo, difluorometilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferidos el trifluorometilo o difluorometilo.
- 35 El término “halogenoalcoxi inferior” o “halógeno-alcoxi C₁₋₇” indica un grupo alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.
- 40 El término “hidroxi” indica un grupo -OH.
- 45 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxi-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Entre los grupos hidroxialquilo inferior preferidos están el hidroximetilo o hidroxietilo.
- 50 El término “hidroxialquenilo inferior” o “hidroxi-alquenilo C₃₋₇” indica un grupo alquenilo inferior ya definido antes, que tiene por lo menos 3 átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Entre los grupos hidroxialquenilo inferior preferidos está el hidroxialilo.
- 55 El término “hidroxialquinilo inferior” o “hidroxi-alquinilo C₃₋₇” indica un grupo alquinilo inferior ya definido antes, que tiene por lo menos 3 átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Entre los grupos hidroxialquinilo inferior preferido está el –C≡C-CH₂OH.
- 60 El término “hidroxialcoxi inferior” o “hidroxi-alcoxi C₁₋₇” indica restos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Un resto hidroxialcoxi inferior preferido es el 2-hidroxietoxi.
- “Amino” indica un grupo –NH₂. El término “alquilamino C₁₋₇” indica un grupo –NHR, en el que R es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente.
- El término “aminocarbonilo” indica un grupo -CO-NH₂.
- El término “carboxilo” indica un grupo –COOH.
- 65

- 5 El término “carboxilalquilo inferior” o “carboxil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por carboxilo. Entre los grupos carboxilalquilo inferior preferidos están el carboximetilo (–CH₂-COOH) y el carboxietilo (–CH₂-CH₂-COOH), siendo especialmente preferido el carboximetilo.
- 10 El término “carboxilalqueno inferior” o “carboxil-alqueno C₂₋₇” indica un grupo alqueno inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno inferior se ha reemplazado por carboxilo. Un grupo carboxilalqueno inferior preferido es el –CH=CH-CH₂-COOH.
- 15 El término “carboxilalquino inferior” o “carboxil-alquino C₂₋₇” indica un grupo alquino inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquino inferior se ha reemplazado por carboxilo. Un grupo carboxilalquino inferior preferido es el –C≡C-CH₂-COOH.
- 20 El término “carboxi-alcoxi inferior” o “carboxi-alcoxi C₁₋₇” indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo carboxi. Entre los grupos carboxialcoxi inferior preferidos están el 2-carboxi-2-metiletotoxi (–O-C(CH₃)₂-COOH).
- 25 El término “carboxilalquilaminocarbonilo inferior” o “carboxil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un grupo amino-carbonilo ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por un grupo carboxil-alquilo C₁₋₇. Un grupo carboxilalquilaminocarbonilo inferior preferido es el –CO-NH-CH₂-COOH.
- 30 El término “carboxilalquil(alquilamino)carbonilo inferior” o “carboxil-(alquil C₁₋₇)-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo” indica un grupo (alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo “carboxil-(alquilo C₁₋₇)”. Un grupo carboxilalquil(alquilamino)carbonilo inferior preferido es el –CO-N(CH₃)-CH₂-COOH.
- 35 El término “carboxilalquilaminocarbonilalquilo inferior” o “carboxil-(alquil C₁₋₇)-amino-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo “carboxil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” ya definido antes. Un grupo carboxilalquilaminocarbonilalquilo inferior preferido es el –CH₂-CO-NH-CH₂-COOH.
- 40 El término “carboxil-(alquil C₁₋₇)-(alquilamino C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo “carboxil-(alquil C₁₋₇)-(alquilamino C₁₋₇)-carbonilo”, por ejemplo un grupo de la fórmula –CH₂-CO-NR-CH₂-COOH, en la que R es alquilo inferior.
- 45 El término “hidroxialquilaminocarbonilo inferior” o “hidroxi-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un aminocarbonilo ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por un hidroxialquilo C₁₋₇. Los grupos hidroxialquilaminocarbonilo preferidos son el –CO-NH-CH₂-CH₂-OH o el –CO-NH-CH(CH₂-OH)₂.
- 50 El término “di-(hidroxialquil C₁₋₇)aminocarbonilo” indica un aminocarbonilo ya definido antes, en el que los dos átomos de hidrógeno del grupo amino se han reemplazado por hidroxialquilo C₁₋₇. El grupo di-(hidroxialquil C₁₋₇)amino-carbonilo preferido es el –CO-N(CH₂-CH₂-OH)₂.
- 55 El término “aminocarbonilalquilaminocarbonilo inferior” o “aminocarbonil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un resto aminocarbonilo ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por aminocarbonil-alquilo C₁₋₇. Un resto aminocarbonil-alquil C₁₋₇-amino-carbonilo preferido es el –CO-NH-CH₂-CH₂-CO-NH₂.
- 60 El término “hidroxisulfonilo” indica un grupo –SO₂-OH.
- 65 El término “hidroxisulfonilalquilaminocarbonilo inferior” o “hidroxisulfonil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un resto aminocarbonilo ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino se ha reemplazado por un hidroxisulfonil-alquilo C₁₋₇. Un resto hidroxisulfonil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo preferido es el –CO-NH-CH₂-CH₂-SO₂-OH.
- El término “hidroxisulfonilalquil(alquilamino)carbonilo inferior” o “hidroxisulfonil-(alquil C₁₋₇)-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo” indica un resto (alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo en el que el átomo de hidrógeno del grupo amino grupo se ha reemplazado por un resto hidroxisulfonil-alquilo C₁₋₇.
- Un resto “di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metil-aminocarbonilo” preferido es el –CO-NH-CH(CH₂-CH₂-CO-OCH₃)₂.
- El término “fenilcarbonilo” indica un resto grupo –CO-R’ en el que R’ es fenilo.
- El término “fenilaminocarbonilo” indica un resto grupo –CO-NHR’ en el que R’ es fenilo.

El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

- 5 El término “fenilalquinilo inferior” o “fenil-alquinilo C₂₋₇” indica un grupo alquinilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo inferior se ha reemplazado por un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

10 El término “heterociclilo” indica en general un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterociclilo incluyen al azirínilo, azetidínilo, oxetanilo, piperidínilo, piperazinilo, azepínilo, pirrolidínilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, tiadiazolidínilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo y tiamorfolínilo. Un grupo heterociclilo preferido es el oxetanilo.

15 El término “heterociclilalquilo inferior” o “heterociclil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo heterociclilo ya definido antes.

20 “N-heterociclilo” indica un anillo heterocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene un átomo de nitrógeno (“N”) y opcionalmente contiene otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Con preferencia, el anillo N-heterociclilo está unido a través del átomo de nitrógeno con un átomo de carbono perteneciente al anillo al que está unido. Los anillos N-heterociclilo preferidos se eligen entre el grupo formado por azirínilo, azetidínilo, pirrolidínilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolínilo y azepánilo.

30 El término “heteroarilo” indica en general un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que tiene uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tiazolilo y tienilo. El término “heteroarilo” indica además un grupo aromático bicíclico, que contiene dos anillos de 5 ó 6 eslabones, uno o ambos anillos contienen uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo e indazolilo. Un grupo heteroarilo preferido es el furilo.

35 El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo heteroarilo ya definido antes.

40 El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un resto heteroarilo ya definido antes.

El término “heteroarilcarbonilo” indica un grupo –CO-R” en el que R” es heteroarilo ya definido antes.

45 El término “heteroarilcarbonilalquilo inferior” o “heteroarilcarbonil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un resto heteroarilcarbonilo ya definido antes.

50 El término “heteroarilaminocarbonilo” indica un resto grupo –CO-NH-R”, en el que R” es heteroarilo ya definido antes.

El término “heteroarilalquilaminocarbonilo inferior” o “heteroaril-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un grupo –CO-NH-R^x en el que R^x es heteroaril-alquilo C₁₋₇ ya definido antes.

55 El término “un N-heteroarilo de cinco eslabones” indica un anillo aromático de 5 eslabones que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno y además puede tener de uno a tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los anillos heteroarilo de cinco eslabones preferidos se eligen entre el grupo formado por pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo y tiazolilo. Con preferencia, el anillo heteroarilo de cinco eslabones está conectado mediante un átomo de nitrógeno con el átomo de carbono perteneciente al anillo con el que está unido. Con preferencia especial, el grupo heteroarilo de cinco eslabones es el pirrolilo.

60 Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales son por ejemplo sales de adición de ácido de compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos,

65

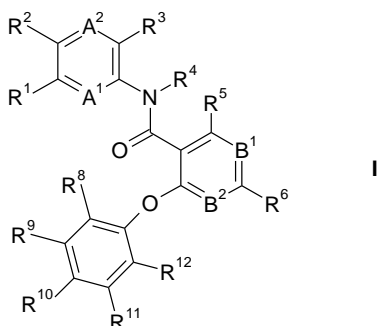
5 por ejemplo con el ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido succínico o ácido salicílico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse además por la adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: la sal sódica, potásica, la sal de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, la lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, las resinas de poliimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede adoptar también la forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I, que era inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

20 Los "isómeros" son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en el ordenamiento de dichos átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que son imágenes en el espejo unos de otros se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles se denominan "enantiómeros" o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

25

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula

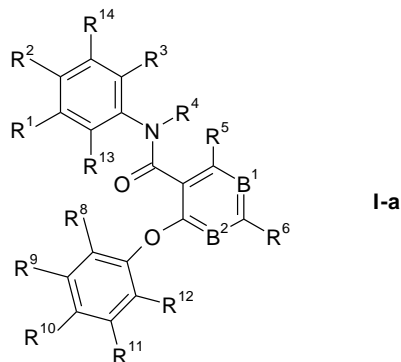


en la que:
 30 A^1 es CR^{13} o N;
 A^2 es CR^{14} o N;
 R^1 y R^2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano y alcoxi C_{1-7} ;
 R^{13} y R^{14} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano, alcoxi C_{1-7} , amino y (alquil C_{1-7})-sulfanilo;
 35 R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano, cicloalquilo C_{3-7} , N-heterociclilo, heteroarilo de cinco eslabones, fenilo y $-NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; o R^3 y R^4 o R^3 y R^{14} juntos son $-X-(CR^{17}R^{18})_n-$ y forman parte de un anillo; en el que:
 40 X se elige entre el grupo formado por $-CR^{19}R^{20}$, O, S, C=O y NR^{21} ;
 R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;
 R^{19} y R^{20} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} y halógeno,
 45 o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo u oxetanilo o juntos forman un grupo $=CH_2$ o $=CF_2$;
 R^{21} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-7} , dicho cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,
 50 heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-7} ,
 heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} ,

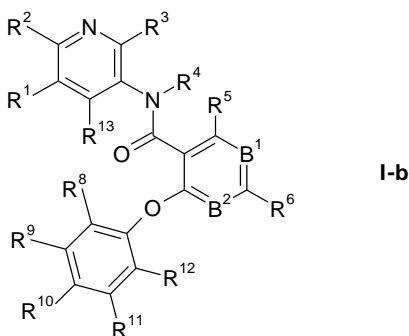
- carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇,
(alcoxi C₁₋₇)-carboniloxi-alquilo C₁₋₇,
(alquil C₁₋₇)-sulfonilo,
fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
5 fenilcarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y
fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
o R²¹ y R¹⁷ juntos son -(CH₂)₃- y forman parte de un anillo, o
R²¹ junto con un par de R¹⁷ y R¹⁸ son -CH=CH-CH= y forman parte de un anillo;
y n es el número 1, 2 ó 3;
- 10 B¹
es N o N⁺-O⁻;
B²
es CR⁷ o N;
R⁵, R⁶ y R⁷ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi
C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano;
- 15 y R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por
hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇,
halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇,
alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇,
hidroxi, hidroxi-alcoxi C₁₋₇,
hidroxi-alquilo C₁₋₇, hidroxi-alqueno C₃₋₇, hidroxi-alquino C₃₋₇,
- 20 ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, aminocarbonilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
carboxil-alqueno C₂₋₇, carboxil-alquino C₂₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alqueno
C₂₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquino C₂₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxil-alquil
C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-
aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-
aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
25 alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇,
hidroxi-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxi-alquil C₁₋₇)aminocarbonilo, aminocarbonil-alquil C₁₋₇-
aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-amino-carbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-
carbonilo, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo, fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o
30 sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-
carbonilo, fenil-carbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos
entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin
sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi
35 C₁₋₇)-carbonilo, fenil-alquilo C₁₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos
elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-alquino C₂₋₇, dicho fenilo está
sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi
C₁₋₇)-carbonilo,
heteroarilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre
halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-carbonilo, dicho heteroarilo está sin
40 sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi
C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces
por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho
heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇,
alcoxi C₁₋₇, carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin
45 sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo o (alcoxi
C₁₋₇)-carbonilo y heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por
restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo;
- o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
siempre que se excluyan los compuestos elegidos del grupo constituido por
- 50 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida,
2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida,
4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-pirimidincarboxamida,
N-(4-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida,
55 N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida, y
N-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida.
- Los compuestos de la fórmula I según la presente invención incluyen aquellos, en los que A¹ es CR¹³ y A² es CR¹⁴ o
en los que A¹ es CR¹³ y A² es N, dichos R¹³ y R¹⁴ se eligen con independencia entre sí entre sí entre el grupo
60 formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino y (alquil C₁₋₇)-sulfanilo,
siempre que se excluyan los compuestos elegidos del grupo constituido por
2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida,
2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida,
4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-pirimidincarboxamida,
65 N-(4-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida,

N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida, y
 N-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida.

5 Son preferidos los compuestos de la fórmula I como se ha definido antes, en los que A¹ es CR¹³ y A² es CR¹⁴ y en los que R¹³ y R¹⁴ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇. Estos son los compuestos de la fórmula



10 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en los que A¹ es CR¹³ y A² es N, dicho R¹³ se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇. Estos son los compuestos de la fórmula:



Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo C₁₋₇.

15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I como se ha definido antes en la que R³ y R⁴ juntos son -X- (CR¹⁷R¹⁸)_n- y forman parte de un anillo; en el que:

X se elige entre el grupo formado por -CR¹⁹R²⁰- y -NR²¹-;

R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇;

20 R¹⁹ y R²⁰ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ y halógeno,

o R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo u oxetanilo o juntos forman un grupo =CH₂ o =CF₂;

25 R²¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, dicho cicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₇,

heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇,

carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇,

30 (alcoxi C₁₋₇)-carboniloxi-alquilo C₁₋₇,

(alquil C₁₋₇)-sulfonilo,

fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenilcarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y

fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

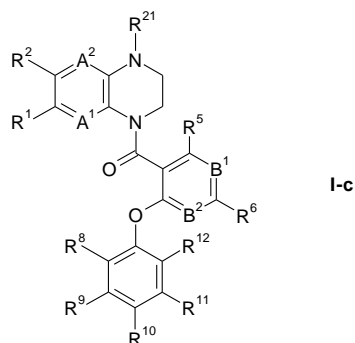
35 o R²¹ y R¹⁷ juntos son -(CH₂)₃- y forman parte de un anillo, o R²¹ junto con un par de R¹⁷ y R¹⁸ son -CH=CH-CH= y forman parte de un anillo;

y n es el número 1, 2 ó 3.

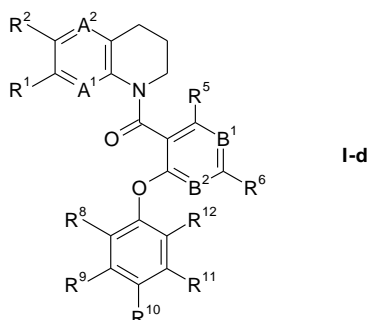
Dentro de este grupo son preferidos los compuestos, en los que:

X es $-NR^{21}$,

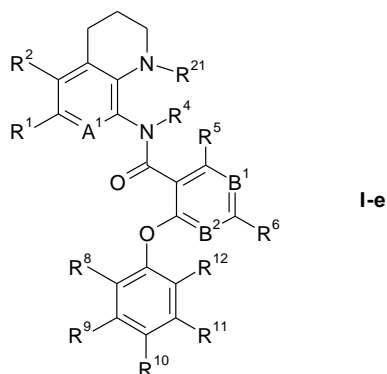
- 5 R^{21} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-7} , dicho cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo y (alquil C_{1-7})-sulfonilo, R^{17} y R^{18} son hidrógeno y n es el número 2. Estos son los compuestos que tienen la fórmula:



- 10 Además son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que X es $-CH_2-$, R^{17} y R^{18} son hidrógeno y n es el número 2. Estos son los compuestos de la fórmula:



- 15 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R^3 y R^{14} juntos son $-X-(CR^{17}R^{18})_n-$ y forman parte de un anillo; en el que X es $-NR^{21}$, R^{21} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} , R^{17} y R^{18} son hidrógeno y n es el número 2. Estos son los compuestos de la fórmula:

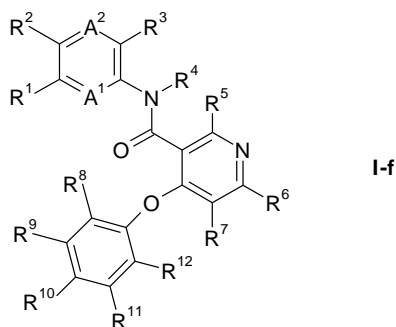


- 20 R^4 es con preferencia hidrógeno o alquilo C_{1-7} . Con mayor preferencia, R^4 es metilo.

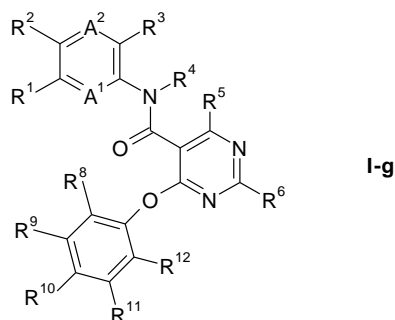
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en los que R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , N-heterociclo y $-NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} , y R^4 es hidrógeno o metilo, con mayor preferencia metilo.

25

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en los que B¹ es N o N⁺-O⁻ y B² es CR⁷, dicho R⁷ se elige entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₇. Con mayor preferencia, B¹ es N. Estos son los compuestos de la fórmula



5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en los que B¹ es N y B² es N. Estos son los compuestos de la fórmula



- 10 siempre que se excluyan los compuestos elegidos del grupo constituido por
 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida,
 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida,
 4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-pirimidincarboxamida,
 15 N-(4-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida,
 N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida, y
 N-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida.

20 R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y ciano. Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₇.

25 Son también preferidos los compuestos de la presente invención en los que por lo menos uno o, en el caso de que R⁴ sea hidrógeno o alquilo C₁₋₇, por lo menos dos de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-carbonilo, aminocarbonilo, carbonil-alquilo C₁₋₇, carbonil-alqueno C₂₋₇, carbonil-alquino C₂₋₇, carbonil-alcoxi C₁₋₇, carbonil-alcoxi C₁₋₇, carbonil-alcoxi C₁₋₇, carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxilalquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxilalquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo, fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-carbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-alquilo C₁₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-alquino C₂₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos

entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroarilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-carbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y los demás de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula I son aquellos, en los que por lo menos dos de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen entre el grupo formado por:

halógeno, hidroxilo, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, aminocarbonilo, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxil-alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo, fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y los demás de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R⁸ y R¹¹ son halógenos y R⁹, R¹⁰ y R¹² son hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I son los siguientes:

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(6,7-difluor-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 2-{4-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 (4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metanosulfonil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 (6-cloro-4-ciclopropil-7-fluor-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 (6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-o-tolil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-nicotinamida,
 N-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,
 N-(5-cloro-2-dimetilamino-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida,
 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida,
 N-[4-cloro-2-(ciclopropil-metil-amino)-5-fluor-fenil]-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,
 [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo,
 4-cloro-5-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-ftalato de dimetilo,
 {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de metilo,
 ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acético,
 ({2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil}-metil-amino)-acetato de metilo,

- ácido ({2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil}-metil-amino)-acético,
 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propionato de etilo,
 5 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propiónico,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-etanosulfónico,
 ácido 2-({2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil}-metil-amino)-etanosulfónico,
 10 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propano-1-sulfónico,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida,
 15 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-butírico,
 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
 20 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoato de metilo,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoico,
 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo,
 25 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 5-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida,
 30 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida,
 35 N-(2-carbamoil-etil)-2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida,
 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-heptanodioato de dimetilo,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroximetil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 40 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-4-hidroxi-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acetato de etilo,
 ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acético,
 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo,
 45 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-{4-[2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-metanona,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-[4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-metanona,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo,
 50 ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico,
 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-propionato de etilo,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-propiónico,
 55 {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de metilo,
 ácido {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-acético,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida,
 60 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida,
 [2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-[4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-metanona,
 [6-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-[3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-metanona,
 65 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-metanona,

5 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(6-fluor-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 (2-metoxi-piridin-3-il)-metil-amida del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Son especialmente ventajosos los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 (4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 (6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 15 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acético,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propiónico,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-
 benzamida,
 20 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-
 pirrol-2-carboxílico,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoico,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-
 tiazol-5-carboxílico,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 25 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-metanona,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-
 propiónico,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-
 benzamida,
 30 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

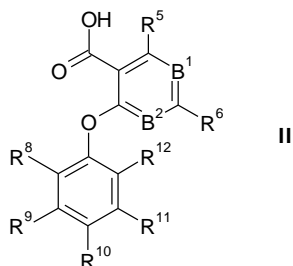
35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen también a título individual compuestos ventajosos de la presente invención.

40 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quirales).

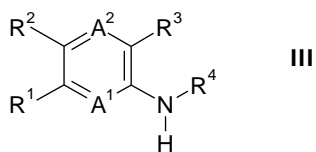
45 Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general I están contemplados también dentro del alcance de esta invención.

50 Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I ya definido antes, dicho proceso consiste en:

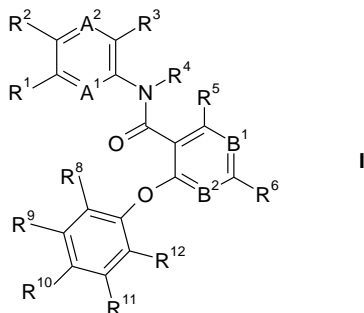
a) hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula II



en la que B¹, B² y de R⁵ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, con una amina de la fórmula III

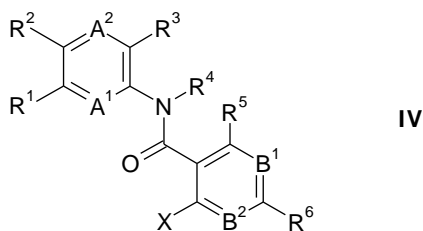


en la que A¹, A² y de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, en presencia de un reactivo de condensación en condiciones básicas, obteniéndose un compuesto de la fórmula I

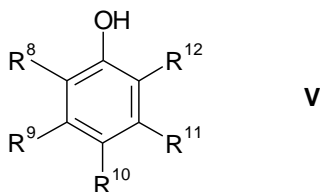


- 5 en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, se convierte el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable; o, como alternativa,

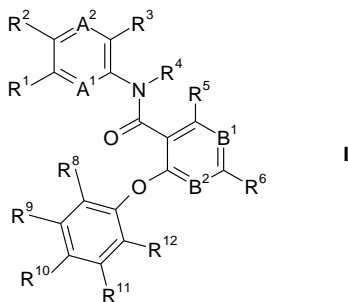
b) se condensa un compuesto de la fórmula IV



- 10 en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno o un sulfonato, con un fenol de la fórmula V



- 15 en la que de R⁸ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, en presencia de un fuente de cobre (I), obteniéndose un compuesto de la fórmula I



en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, se convierte el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

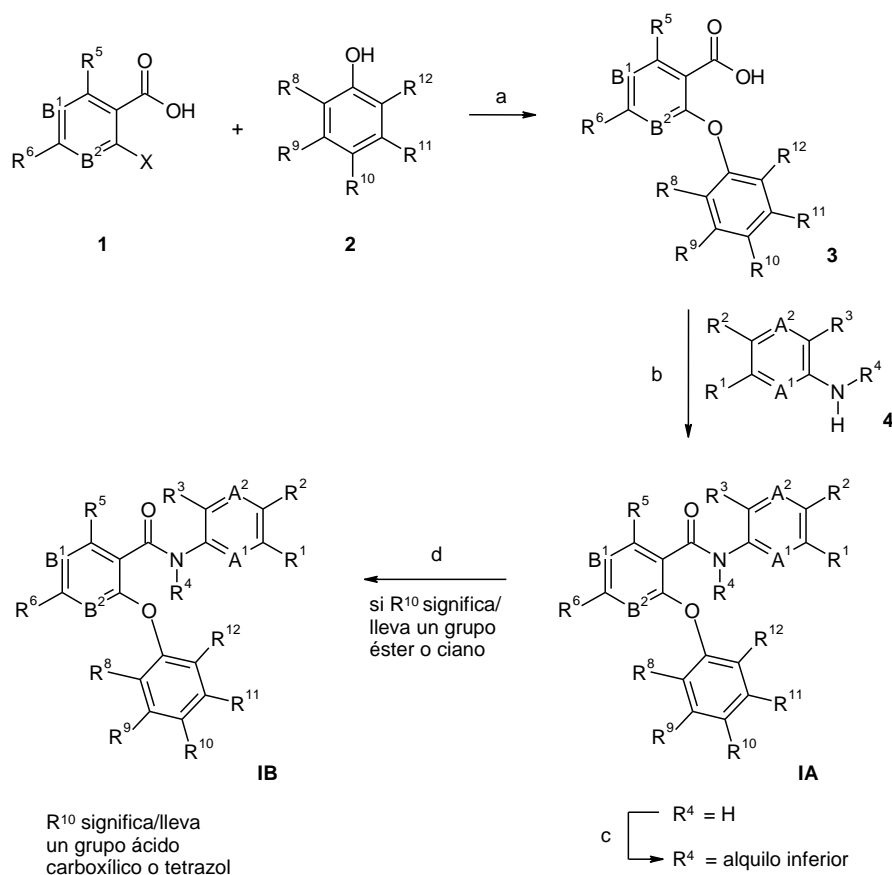
- 20 Los agentes de condensación apropiados son por ejemplo el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), el tetrafluorborato de O-(ben-

zotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), el hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), el yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP). "En condiciones básicas" significa la presencia de una base del tipo diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina o 4-(dimetilamino)-piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Una "fuente de cobre (I)" significa una sal de cobre (I), por ejemplo el bromuro de cobre (I), el yoduro de cobre (I) o complejos de cobre (I) que sean por ejemplo más solubles en disolventes orgánicos, por ejemplo el hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre (I). La condensación puede realizarse también en presencia de cobre metálico en polvo. La condensación se efectúa con preferencia por calentamiento o por calentamiento asistido por microondas (por ejemplo a una temperatura entre 100 y 200°C, o hasta la temperatura de ebullición del disolvente) en un disolvente aprótico, por ejemplo la N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), N-metilpirrolidona (NMP), etilenglicol, acetonitrilo y THF o mezclas de los mismos. Opcionalmente puede estar también presente una amina terciaria, por ejemplo la trietilamina, N-etil-diisopropilamina (base de Huenig) o piridina.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden obtenerse por los métodos y procedimientos que se describen a continuación. Un procedimiento típico de obtención de los compuestos de la fórmula I se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de las fórmulas generales IA y IB pueden obtenerse por ejemplo del modo descrito en el esquema 1 por reacción de los ácidos nicotínicos de la estructura general 1, en la que X significa normalmente halógeno, por ejemplo yodo, bromo o cloro, con los fenoles 2, formándose los éteres de bi-arilo 3 (paso a). Con el fin de aumentar el porcentaje de conversión puede aplicarse un calentamiento, para ello pueden emplearse un calentamiento convencional o un calentamiento asistido por microondas, empleando un aparato adecuado de irradiación de microondas. Además, la reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente (por ejemplo un disolvente polar aprótico, por ejemplo la DMF (N,N-di-metilformamida), DMAc (dimetilacetamida), NMP (N-metilpirrolidona), etilenglicol, acetonitrilo y THF o mezclas de los mismos; en algunos casos puede ser también apropiado un disolvente menos polar, por ejemplo el tolueno) y en presencia o ausencia de una base amina terciaria, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (base de Huenig) o piridina y en presencia o ausencia de una fuente de cobre (I) por ejemplo el bromuro de cobre (I) o el yoduro de cobre (I). En algunos puede ser conveniente realizar

la reacción en presencia de complejos de cobre (I) que tengan una solubilidad elevada, por ejemplo el hexafluorofosfato de tetrakis(aceto-nitrilo)cobre (I) (véase p.ej. US 06/028 7297 A1 (Johnson & Johnson)). Dicha reacción puede realizarse con o sin cobre metálico (p.ej., polvo nanométrico de cobre (0)). Como alternativa, la reacción de condensación de un C(aril)-O mediada por cobre puede ejecutarse en medio básico empleando un carbonato potásico o de cesio, hidróxido potásico, metóxido sódico, tert-butolato potásico o hidruro sódico (reacción tipo sustitución nucleófila aromática), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, yodo, OSO₂-alquilo, OSO₂-fluoralquilo, OSO₂-arilo, mesilato (metanosulfonato) o triflato (trifluorometanosulfonato). Los materiales de partida de la estructura general 1 (p.ej. ácidos 4-cloro- o 4-bromo-nicotínicos) son compuestos conocidos que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por numerosos métodos, aplicando procedimientos de reacción convencionales, ya conocidos en general por la técnica. Por ejemplo, el grupo funcional ácido carboxílico de los derivados piridina 1 puede obtener a partir de los benzonitrilos correspondientes o a partir de los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos aplicando condiciones de reacción estándar por ejemplo empleadas para este tipo de conversiones, que los expertos ya conocen, por ej. una hidrólisis catalizada con ácido (p.ej. ácido sulfúrico o ácido clorhídrico) o por agitación con hidróxidos alcalinos (p.ej. hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico) en una mezcla de disolvente formada por ejemplo por tetrahidrofurano y agua, opcionalmente en presencia de alcoholes del tipo metanol o etanol, aplicando para ello un calentamiento convencional o un calentamiento con irradiación de microondas. Estas reacciones pueden realizarse en un amplio intervalo de temperaturas que se sitúa entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Los fenoles de la fórmula 2 son también compuestos conocidos, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por numerosos métodos aplicando procedimientos de reacción convencionales, ya conocidos en general por la técnica.

La formación de amida de los compuestos intermedios bi-aril-éter 3 con aril- o heteroaril-aminas 4 opcionalmente sustituidas (que son productos comerciales o compuestos accesibles por los métodos descritos en la referencia o por métodos ya conocidos de la técnica) permite obtener las estructuras deseadas de la fórmula general IA (paso b). La condensación de amida de este tipo se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica (p.ej. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede llevarse a cabo empleando reactivos de condensación, p.ej. el N,N-carbonildiimidazol (CDI), la N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-tri-azolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), el tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio (TBTU) o el yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama; E. Bald, K. Saigo y T. Mukaiyama, Chem. Lett. 4, 1163-1166, 1975) en un disolvente apropiado, p.ej. la N,N-dimetilformamida (DMF), la dimetilacetamida (DMAc), el diclorometano o el dioxano, opcionalmente en presencia de una base (p.ej. trietilamina, diisopropiletilamina (base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Como alternativa, los compuestos deseados IA pueden obtenerse convirtiendo los compuestos intermedios 3 en sus cloruros de ácido por tratamiento con p.ej. cloruro de tionilo, tal cual u opcionalmente en un disolvente, p.ej. diclorometano y haciendo reaccionar el cloruro de ácido con una amina 4 en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano o DMF (N,N-dimetilformamida) y una base, p.ej. trietilamina, N-etil-diisopropilamina (base de Huenig), piridina, diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio, estas reacciones pueden realizarse en un amplio intervalo de temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

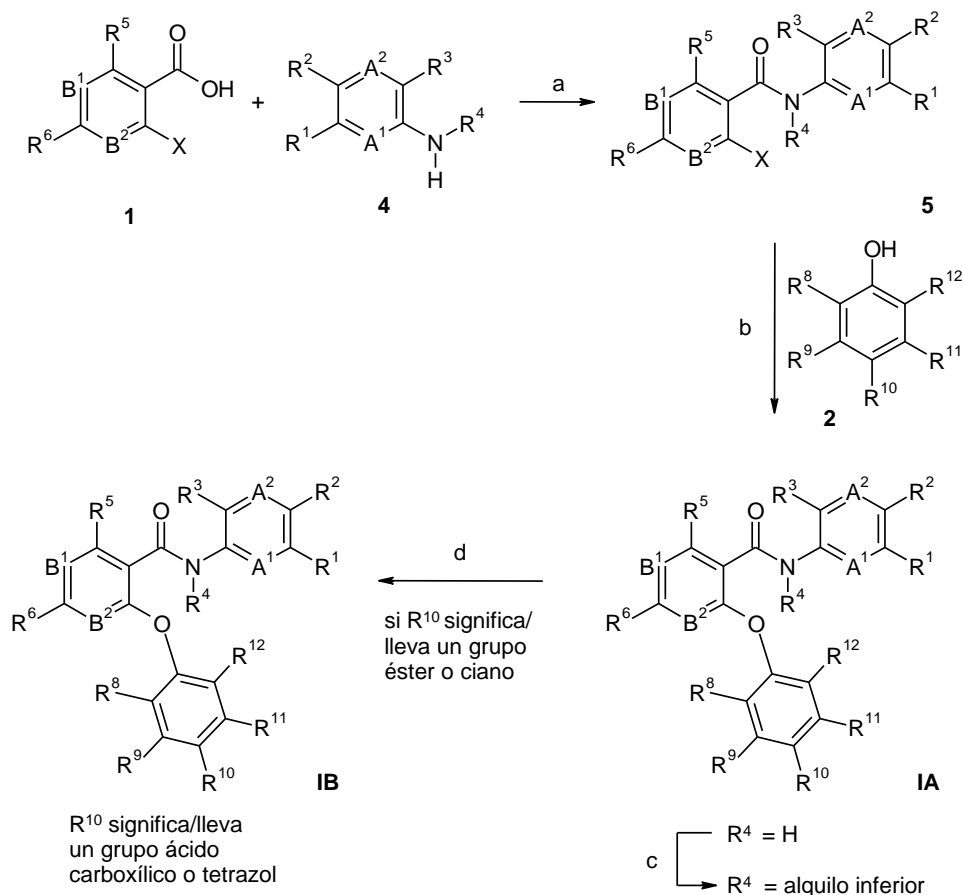
En los casos en los que anilina 4 sea una amina primaria ($R^4 = H$), que conduce a amidas secundarias, la alquilación (p.ej. metilación, $R^4 = Me$) del enlace amídico puede realizarse por reacción con haluros de alquilo (p.ej. yoduro de metilo o bromuro de metilo) en presencia de una base del tipo hidruro sódico, en un disolvente apropiado del tipo DMF (N,N-dimetilformamida), THF o mezclas de los mismos, entre t.amb. y temperaturas más elevadas (paso c).

Como alternativa, los compuestos IA en los que R^4 significa un resto alquilo inferior pueden obtener por condensación amídica de compuestos intermedios 3 con aril- o heteroaril-aminas secundarias 4 (R^4 tiene el significado definido antes) aplicando las condiciones descritas anteriormente. Las aminas de este tipo son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos descritos en la bibliografía técnica.

En los casos en los que el sustituyente R^{10} de los compuestos de la fórmula IA significa o lleva un grupo funcional éster de ácido carboxílico (p.ej. un éster de alquilo, p.ej. el éster de metilo, etilo o tert-butilo), el grupo funcional éster podrá descomponerse en medio básico (p.ej. los ésteres de metilo o etilo con hidróxido de litio o sódico en disolventes polares, p.ej. metanol, agua o tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes) o en medio ácido (p.ej. un éster de tert-butilo empleando ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol, p.ej. isopropanol), formándose los compuestos IB (paso d). Otros ésteres incluyen, pero no se limitan a: p.ej. ésteres de alilo o bencilo que pueden descomponerse por métodos que los expertos ya conocen y se han descrito por ejemplo en: "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.). Opcionalmente, el sustituyente R^{10} de los compuestos de la fórmula IA puede significar o llevar un grupo ciano que puede hidrolizarse y formar el ácido carboxílico en medio básico (p.ej. con hidróxido sódico o de litio acuosos) o en medio ácido (p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico), o pueden convertirse en el correspondiente tetrazol aplicando procedimientos estándar, p.ej. el tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis (p.ej. bromuro de cinc (II)) o cloruro amónico en agua o en disolventes orgánicos, p.ej.

5 diclorometano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, generándose los compuestos IB (paso d). Los compuestos IB en los que R¹⁰ lleva un grupo tetrazol pueden obtenerse también mediante una condensación amídica de los compuestos intermedios 3 con tetrazoles sustituidos por amino- o amino-alquilo, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos de la bibliografía técnica. El grupo tetrazol de los tetrazoles sustituidos por amino- o amino-alquilo puede estar opcionalmente protegido, por ejemplo con un grupo protector trifenilmetilo (tritilo) que puede eliminarse después del paso de reacción aplicando métodos que los expertos en química orgánica ya conocen y se han descrito en la bibliografía técnica.

Esquema 2



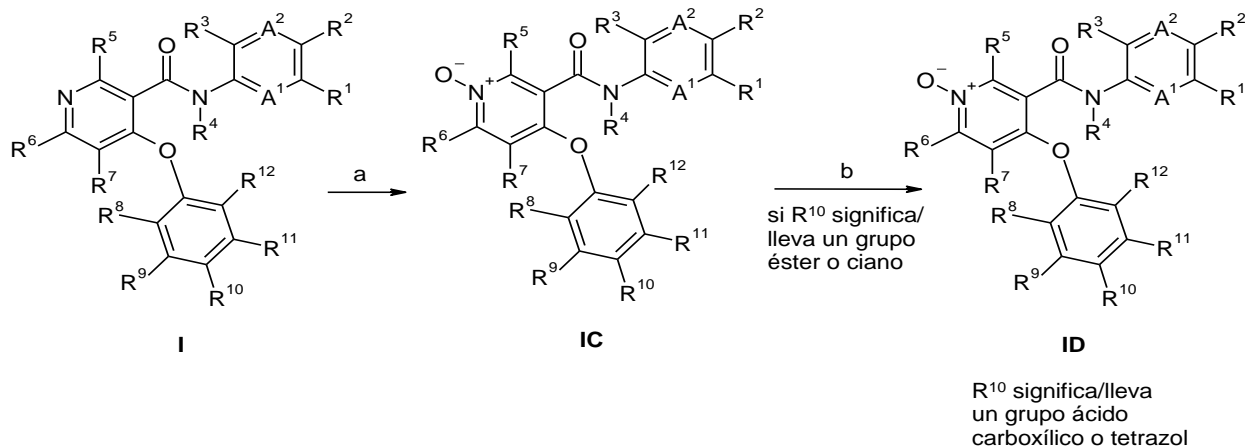
10

15

20

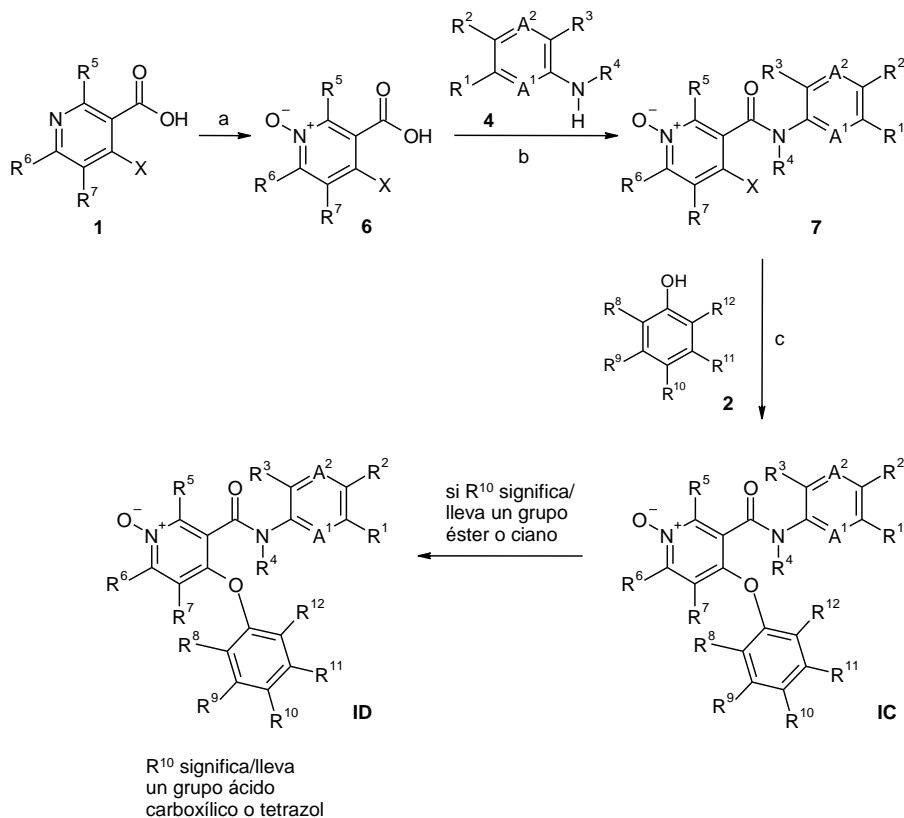
La síntesis de los compuestos de las fórmulas IA y IB puede realizarse también del modo descrito en el esquema 2, realizando el secuencia invertida de reacciones, a saber, formando en primer lugar el enlace amídico entre los ácidos piridil-carboxílicos 1 y las aril- o heteroaril-aminas 4 (paso a) y después efectuando la condensación del C(piridil)-O mediada por cobre de los compuestos intermedios resultantes 5 con los fenoles 2 (paso b). Esto permite acceder a las estructuras deseadas IA, que en el caso de una amida secundaria (si se emplean aminas primarias 4) pueden opcionalmente alquilarse aplicando los métodos antes descritos (paso c). En los casos en los que el resto amina es el grupo deseado de la variante, será de interés la estrategia representada en el esquema 1. Al contrario, la estrategia representada en el esquema 2 permite variar la porción fenol de la estructura de modo rápido y paralelo. Del modo descrito en el esquema 1, los compuestos de la fórmula IA pueden convertirse después en los compuestos de la estructura IB aplicando los métodos descritos anteriormente.

Esquema 3



- 5 Los compuestos de las estructuras generales IC y ID, en los que B² significa CR⁷ pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 3 y 4. La síntesis de los N-óxidos de piridina por oxidación de las correspondientes piridinas se ha descrito ampliamente en la bibliografía técnica y puede llevarse a cabo por un gran número de métodos. Por ejemplo, empleando soluciones acuosas de peróxido de hidrógeno en ácido acético o empleando dimetil-oxirano o el ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado, p.ej. en diclorometano.
- 10 En los casos en los que los compuestos I contengan otros grupos funcionales, que sean reactivos o que puedan oxidarse en las condiciones aplicadas para la reacción, puede ser ventajoso realizar la oxidación de los compuestos intermedios ácido nicotínico 1 del modo descrito en el primer paso de la síntesis (esquema 4, paso a) con la posterior condensación amídica de los compuestos intermedios N-óxido resultantes 6 con aril- o heteroaril-aminas 4 (paso b) y haciendo reaccionar los compuestos intermedios resultantes 7 con los fenoles 2 en las condiciones antes descritas para formar los compuestos IC. Los compuestos de la fórmula IC pueden convertirse después en las estructuras ID aplicando los métodos descritos anteriormente.
- 15

Esquema 4



Si se desea o necesita, los grupos funcionales presentes en el compuesto I (por ejemplo el -CO₂-alquilo, grupos amino, ciano y demás) pueden derivatizarse para formar otros grupos funcionales empleando los procedimientos estándar típicos, que los expertos ya conocen (p.ej. reducción del -CO₂-alquilo a -CH₂OH con LiAlH₄, hidrólisis del -CO₂-alquilo para formar el CO₂H y posterior conversión opcional en una amida, acilación de los grupos amino y similares).

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1.

Dado que los compuestos de la fórmula I de la invención son agonistas del receptor GPBAR1, los compuestos serán útiles para reducir el nivel de glucosa, lípidos y la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos, que tengan trastornos de tolerancia de glucosa o que se hallen en un estado pre-diabético. Los compuestos de la fórmula I son útiles también para mejorar la hiperinsulinemia, que se presenta a menudo en pacientes diabéticos o pre-diabéticos, modulando las oscilaciones del nivel de glucosa que a menudo se observan en estos pacientes. Los compuestos de la fórmula I son también útiles para reducir los riesgos asociados con el síndrome metabólico, reducir el riesgo de desarrollar la aterosclerosis o retardar el inicio de la aterosclerosis y reducir el riesgo de la angina de pecho, la claudicación, el ataque cardíaco, la apoplejía y la enfermedad de la arteria coronaria. Manteniendo controlada la hiperglucemia, los compuestos son útiles para retardar o prevenir la restenosis vascular y la retinopatía diabética.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención son útiles para mejorar o restablecer la función de las células β , de modo que son útiles para tratar la diabetes de tipo 1 o para retardar o prevenir la diabetes de tipo 2 en un paciente que necesite terapia de insulina. Los compuestos pueden ser útiles para reducir el apetito y el aumento de peso corporal en sujetos obesos y, por tanto, pueden ser útiles para reducir el riesgo de co-morbilidades asociadas con la obesidad, como la son hipertensión, la aterosclerosis, la diabetes y la dislipidemia. Elevando los niveles de de GLP-1 activo "in vivo", los compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos, como son la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esquizofrenia.

Por tanto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1" indica enfermedades tales como las enfermedades metabólicas, cardiovasculares e inflamatorias, por ejemplo la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2 o la diabetes gestacional, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos de tolerancia de la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la restenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia o la hiperlipidemia, los trastornos de lípidos, como son el colesterol HDL bajo o el colesterol LDL alto, la presión sanguínea alta, la angina de pecho, las enfermedades de arteria coronaria, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados con la nutrición parenteral, en especial durante el síndrome del intestino delgado, la enfermedad del intestino irritable (IBS), las enfermedades alérgicas, el hígado graso, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la fibrosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la colangitis esclerosante primaria (PSC), la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria (PBC), la fibrosis renal, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y los trastornos neurológicos, como son la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y el desequilibrio cognitivo.

En un aspecto preferido, la expresión 'enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1' se refiere a la diabetes, en especial la diabetes de tipo II, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos de tolerancia de la glucosa, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la obesidad, hipercolesterolemia y dislipidemia.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Más en concreto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I ya definida antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I para el uso en la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo II, o en la hiperglucemia.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del GPBAR1. Es especialmente preferido el uso de los compuestos de la fórmula I ya definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes, con preferencia diabetes de tipo II, o de la hiperglucemia.

Se contempla también aquí una terapia de combinación en la que se emplean uno o más compuestos de la fórmula I o composiciones de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o

más compuestos farmacéuticamente activos diferentes, elegidos con independencia entre el grupo formado por los siguientes:

- 5 (a) gamma-agonistas de receptor activado de proliferador de peroxisoma (PPAR) humano (p.ej. tiazolidinadonas y glitazonas, p.ej. rosiglitazona, troglitazona, pioglitazona, englitazona, balaglitazona y netoglitazona),
- (b) biguanidas, por ejemplo la metformina, el clorhidrato de la metformina, buformina y fenformina,
- 10 (c) inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-4), por ejemplo la sitagliptina, sitagliptina fosfato, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, carmegliptina, denagliptina, sitagliptina, saxagliptina y SYR-322,
- 15 (d) incretinas, por ejemplo los agonistas de receptor del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) (p.ej. exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida), GLP-1(7-36) amida y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, AVE-0010 (ZP-10), R1583 (tasoglutida), GSK-716155 (albiglutida, GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/Biorexis) y CJC-1134-PC (exendina-4:PC-DAC™) o los péptidos insulínotropicos dependientes de la glucosa (GIP),
- (e) insulina o los análogos de insulina, por ejemplo la LysPro-insulina o las formulaciones inhalables que contienen insulina,
- 20 (f) sulfonilureas, por ejemplo la tolazamida, clorpropamida, glipizida, glimepirida, gluburida, glibenclamida, tolbutamida, acetohexamida o glupizida,
- (g) los inhibidores de la α -glucosidasa como son el miglitol, la acarbosa, el epalrestato o la voglibosa,
- 25 (h) los inhibidores de la biosíntesis del colesterol por ejemplo los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, p.ej. la lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, itavastina, nisvastatina y rivastatina, o los inhibidores de la esqualeno-epoxidasa, p.ej. la terbinafina,
- (i) los agentes que aumentan el nivel de HDL en el plasma por ejemplo los inhibidores de CETP, p.ej. anacetrapib, torcetrapib y dalcetrapib, o los agonistas de PPAR-alfa, p.ej. gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato,
- 30 (j) los agonistas de PPAR dual alfa/gamma, por ejemplo el muraglitazar, naveglitazar, aleglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, farglitazar y JT-501,
- (k) los secuestrantes de ácidos biliares, p.ej. las resinas de intercambio aniónico o las aminas cuaternarias (p.ej. colestiramina o colestipol)), o los inhibidores del transporte de los ácidos biliares al íleo (BATi);
- 35 (l) el nicotinil-alcohol, el ácido nicotínico, la niacinamida o sus sales,
- (m) los inhibidores de la absorción del colesterol, por ejemplo la ezetimiba o los inhibidores de la acil-coenzima A: colesterol-O-acil-transferasa (ACAT), por ejemplo la avasimiba,
- 40 (n) los moduladores selectivos de receptor de estrógeno como son el raloxifeno o tamoxifeno; o los agonistas, antagonistas o agonistas parciales del LXR alfa o beta (p.ej. 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol, T0901317 o GW3965);
- 45 (o) los inhibidores microsómicos de la proteína de transferencia de triglicéridos (MTP), los antagonistas de alfa2 y las imidazolininas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano),
- (p) los secretagogos de insulina, por ejemplo la linoglririda, nateglinida, repaglinida, mitiglinida cálcica hidratada o meglitinida);
- 50 (q) los inhibidores de SGLT-2 (p.ej. dapagliflozina, sergliflozina y AVE 2268),
- (s) los activadores de glucoquinasa, por ejemplo los compuestos desdritos en p.ej. WO 00/58293 A1;
- 55 (t) los inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa-1B (PTP-1B),
- (u) los antagonistas de receptor de glucagón,
- 60 (v) los agentes anti-obesidad, por ejemplo la fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sibutramina, orlistato, antagonistas de neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas de neuropéptidos Y2, los agonistas del MC4R (receptor de melanocortina 4), los antagonistas/agonistas inversos del receptor 1 de cannabinoides (CB-1), y los agonistas de receptor adrenérgico β 3 (p.ej. GW-320659), los agonistas de factor de crecimiento nervioso (p.ej. axokina), los agonistas de la hormona del crecimiento (p.ej. AOD-9604), los inhibidores de reabsorción/ transporte de 5-HT (serotonina) (p.ej. Prozac), los inhibidores de la reabsorción de la DA (dopamina) (p.ej. bupropiona), los
- 65

5 bloqueadores de la reabsorción de 5-HT, NA y DA, los extractos vegetales esteroideos (p.ej. P57), los agonistas de la CCK-A (colecistoquinina-A), los antagonistas/ agonistas inversos del GHSR1a (receptor de secretagogo de hormona de crecimiento), el anticuerpo de Ghrelin, antagonistas de la MCH1R (hormona de concentración de melanina 1R) (p.ej. SNAP 7941), agonistas/antagonistas de la MCH2R (hormona de concentración de melanina 2R),
 10 agonistas inversos o antagonistas de H3 (receptor de histamina 3), agonistas de H1 (receptor de histamina 1), inhibidores de la FAS (sintasa de ácidos grasos), inhibidores de la ACC-2 (acetil-CoA-carboxilasa-1), inhibidores de la DGAT-2 (diacilgliceril-aciltransferasa 2), inhibidores de la DGAT-1 (diacilgliceril-aciltransferasa 1), agonistas del CRF (factor de liberación de la corticotropina), antagonistas de galanina, activadores 1 de la UCP (proteína no condensante-1), 2 ó 3, leptina o derivados de leptina, antagonistas de opiáceos, antagonistas de orexina, agonistas de BRS3, agonistas de GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón), agonistas de IL-6, agonistas de α -MSH, antagonistas de AgRP, agonistas de BRS3 (receptor de bombesina del subtipo 3), agonistas de 5-HT_{1B}, antagonistas de POMC, CNTF (factor neurotrófico ciliar o derivado CNTF), NN2211, topiramato, antagonista de glucocorticoides, agonistas de exendina-4, agonistas de 5-HT_{2C} (receptor de serotonina 2C) (p.ej. lorcaserina), los inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa), los inhibidores del transporte de ácidos grasos, los inhibidores del transporte de dicarboxilatos, los
 15 inhibidores del transporte de glucosa,

(w) los agentes antiinflamatorios, por ejemplo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (p.ej. rofecoxib y celecoxib); los glucocorticoides, azulfidina, los inhibidores de trombina (p.ej. la heparina, argatroban, melagatran, dabigatran) y los inhibidores de la agregación plaquetaria (p.ej. los antagonistas del receptor de fibrinógeno glucoproteína IIb/IIIa o la aspirina) y
 20

(y) los antihipertensivos, por ejemplo los bloqueadores beta (p.ej. los antagonistas de receptor de angiotensina II, por ejemplo el losartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan o valsartan; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como son el enalapril, captopril, cilazapril, ramapril, zofenopril, lisinopril y fosinopril; los bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo la nifedipina y el diltiazam, y los antagonistas endoteliales.
 25

Estos compuestos farmacéuticamente adicionales pueden administrarse en una cantidad como la que se emplea normalmente en tales casos, de modo simultáneo o sucesivo con un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para el tratamiento de los pacientes que tienen la diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico, trastornos neurológicos y co-morbilidades, que acompañan a estas enfermedades, por lo general se aplica más de un compuesto farmacéuticamente activo. Los compuestos de la fórmula I de esta invención pueden administrarse en general a un paciente que ya esté tomando uno o más fármacos para estos estados patológicos. Cuando se emplea un compuesto de la fórmula I de modo simultáneo con uno o más compuestos farmacéuticamente activos, entonces es preferida una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contenga los compuestos farmacéuticamente activos adicionales y el compuesto de la fórmula I. La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales ya definidos antes. Cuando se emplea en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, el compuesto de la fórmula I de la presente invención y los compuestos farmacéuticamente activos adicionales pueden emplearse en dosis más bajas, que las aplicadas cuando se toman por separado. Se describe también este tipo de composiciones farmacéuticas.
 30
 35
 40

Sin embargo, la terapia de combinación incluye también las terapias en las que el compuesto de la fórmula I y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales se administran en diferentes formas de dosificación, pero en regímenes que se solapan.
 45

El siguiente ensayo se lleva a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I:

Se amplifica el cDNA del receptor GPBAR1 humano (Genbank: NM_170699 con la excepción de una mutación C:G latente en la posición 339 del codón de inicio) por reacción en cadena de polimerasa (PCR) a partir del cDNA humano y se inserta en el pCineo (Promega) por métodos estándar (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coord. Ausubel y col.). Se verifica el clon fin por análisis de secuencia de DNA. Se transfecta el plásmido a células CHO deficientes en actividad de dihidrofolato-reductasa (CHO-dhfr-) empleando la Lipofectamina plus (Invitrogen). Se aíslan los clones en condiciones de dilución limitada y se determinando sus actividades en el ensayo cAMP empleando como agonista el ácido litocólico. Se elige una línea celular clonal que despliega la mayor actividad en el cAMP y se identifica por dar respuestas consistentemente buenas hasta por lo menos 20 pasajes.
 50
 55

Ensayo cAMP

Se siembran células CHO-dhfr(menos) que expresan al receptor GPBAR1 humano 17-24 horas antes del ensayo a razón de 50.000 células por hoyo en una placa negra de 96 hoyos de fondo plano transparente (Corning Costar, nº 3904) en DMEM (Invitrogen, nº 31331), 1x HT suplemento, con 10 % de suero fetal bovina y se incuban a 37°C con un 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Se sustituye el medio de cultivo por un tampón bicarbonato de Krebs-Ringer de 1 mM IBMX y se incuba a 30°C durante 30 min. Se añaden los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 μ l y se incuba a 30°C durante 30 min. Se interrumpe el ensayo por adición de 50 μ l de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) y 50 μ l de soluciones de detección (20 μ M mAAb Alexa700-cAMP
 60
 65

1:1, y 48 μM rutenio-2-AHA-cAMP) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se mide la transferencia energética resuelta en el tiempo mediante un lector TRF (Evotec Technologies GmbH, Hamburgo, Alemania), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. Se mide la placa dos veces con la excitación a 355 nm y la emisión de un retardo de 100 ns y en puerta de 100 ns, con un tiempo total de exposición de 10s, a 730 (anchura de banda: 30 nm) y 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. La señal medida a 730 nm se tiene que corregir con la línea base del rutenio, la excitación directa del Alexa y el control del tampón. Se calcula la señal FRET del modo siguiente: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P(T645-B645)}$, siendo $\text{P} = \text{Ru730-B730/Ru645-B645}$, en el que T730 es el hoyo de ensayo medido a 730 nM, T645 es el hoyo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles de tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de cAMP a partir de la función de una curva estándar que abarca de 10 μM a 0,13 nM de cAMP.

Los valores EC_{50} se determinan aplicando un análisis de base de actividad (ID Business Solution, Limited). Los valores EC_{50} de un amplio rango de ácidos biliares generados con este ensayo coinciden con los valores publicados en la bibliografía científica. La especificidad para el GPBAR1 se ensaya en células CHO no transfectadas por el mismo ensayo recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I tienen una actividad en el ensayo anterior (EC_{50}) situada con preferencia entre 0,5 nM y 10 μM , con mayor preferencia entre 0,5 nM y 1 μM , con preferencia especial entre 0,5 nM y 100 nM.

Por ejemplo, los siguientes compuestos presentan los siguientes valores EC_{50} humanos en el ensayo cAMP funcional recién descrito:

Ejemplo	EC_{50} humano, [μM]	Ejemplo	EC_{50} humano, [μM]
1	0,04	41	0,1
2	0,1	42	0,1
3	0,1	43	0,1
4	0,003	44	0,02
5	1,8	45	0,6
6	0,003	46	0,03
7	0,3	47	0,1
8	0,002	48	0,2
9	0,05	49	0,04
10	0,7	50	1,1
11	0,01	51	0,3
12	0,1	52	0,01
13	0,2	53	0,1
14	0,1	54	0,3
15	0,1	55	0,003
16	0,04	56	0,003
17	1,9	57	0,01
18	1,4	58	0,03
19	0,1	59	0,5
20	0,4	60	0,2
21	0,4	61	0,4
22	0,9	62	0,012
23	0,2	63	0,001
24	0,1	64	0,02
25	1,7	65	0,02
26	0,004	66	0,3
27	0,004	67	0,02
28	0,004	68	0,2
29	0,1	69	0,04
30	0,4	70	0,4
31	0,1	71	0,1
32	0,9	72	0,4
33	0,02	73	0,05
34	0,3	74	0,022
35	0,1	75	0,01
36	0,3	76	0,04
37	0,9	77	0,4
38	0,04	78	0,3
39	0,4	79	0,01

Ejemplo	EC ₅₀ humano, [μM]	Ejemplo	EC ₅₀ humano, [μM]
40	0,2	80	0,09

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos descritos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa o el azúcar invertido. Los materiales vehículo idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso del compuesto de la presente invención, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia 1-100 mg.

Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle.

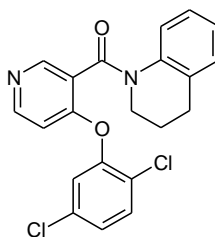
Ejemplos

Abreviaturas

CAS RN = número de registro de Chemical Abstracts, Celite[®] = auxiliar de filtración, DMAc = dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EI = impacto de electrones, h = hora, HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, ISP = (modo) positivo de spray iónico, ISN = (modo) negativo de spray iónico, min = minutos, LiOH = hidróxido de litio, MgSO₄ = sulfato magnésico, MPLC = cromatografía de líquidos de eficacia media, EM = espectro de masas, NaHCO₃ = hidrogenocarbonato sódico, NaOH = hidróxido sódico, Na₂SO₄ = sulfato sódico, NH₄Cl = cloruro amónico, RMN = resonancia magnética nuclear, KOH = hidróxido potásico, P = grupo protector, R = cualquier resto o grupo, rt = t.amb. = temperatura ambiente, SiO₂ = gel de sílice, THF = tetrahidrofurano, X = halógeno.

Ejemplo 1

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

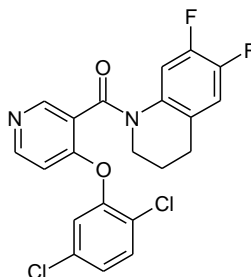


5 A una solución de 0,16 g (0,56 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico en 3 ml de la N,N-dimetilformamida se le añaden 0,225 g (0,59 mmoles) del hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,29 ml (1,69 mmoles) de la N,N-diisopropiletilamina. A la solución ligeramente amarilla se le añaden 0,07 ml (0,59 mmoles) de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (producto comercial; CAS RN 635-46-1) y se agita la solución ligeramente amarilla resultante a temperatura ambiente durante 23 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 165 mg (73%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 399,06 [M+H]^+$.

15 Compuesto intermedio
ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico

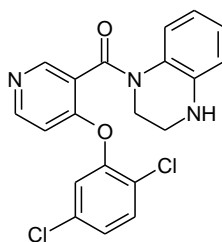
20 A una suspensión de 10 g (63,47 mmoles) del ácido 4-cloronicotínico (producto comercial; CAS RN 10177-29-4) y 11,38 g (69,81 mmoles) del 2,5-diclorofenol (producto comercial, CAS RN 583-78-8) en 50 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 17,55 g (126,94 mmoles) de carbonato potásico, 1,21 g (6,35 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 1,21 g (19,04 mmoles) de polvo nanométrico de cobre. Se agita la suspensión verde a 120°C (temperatura del baño de aceite) durante 3 horas y se enfría a 80°C. A esta temperatura, se le añaden 400 ml de agua, se agita la suspensión a 80°C durante 5 min, se filtra a través de Dicalite® speed plus (Acros) y se lava dos veces la torta del filtro con 50 ml de agua. Se extrae tres veces el líquido filtrado resultante con acetato de etilo y se ajusta el pH a 4-5 empleando 140 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se trata la solución turbia, de color verde, resultante con acetato de etilo, se agita durante 5 min y se filtra. Se filtra el sólido azul formado y se separan las fases del líquido filtrado. Se satura la fase acuosa con cloruro sódico sólido y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Al sólido resultante se le añaden 200 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico y 200 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con 200 ml de acetato de etilo y se ajusta el pH a 4 empleando ácido clorhídrico acuoso del 25%. Se extrae tres veces la suspensión resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (7,29 g, 40%). EM (ESI): $m/z = 281,8 [M-H]^-$.

35 Ejemplo 2
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(6,7-difluor-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir de la 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (producto comercial; CAS RN 953717-64-1) y el ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio). Goma ligeramente marrón (28%). EM (ESI): $m/z = 435,04 [M+H]^+$.

Ejemplo 3
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona

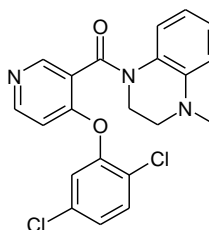


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir de la 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (producto comercial; CAS RN 3476-89-9) y el ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio). Espuma ligeramente amarilla (99%). EM (ESI): $m/z = 400,06 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 4

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona

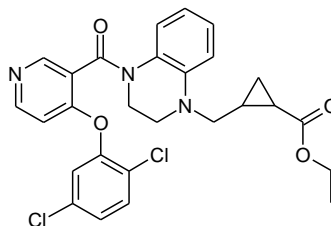


10 Se trata una solución de 0,12 g (0,30 mmoles) de [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 3) en 1 ml de N,N-dimetil-formamida con 0,014 g (0,32 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) después de lo cual se inicia el desprendimiento de gas y se produce un viraje de color. Se agita durante 30 min y se añaden le 0,022 ml (0,36 mmoles) de yodometano. Se agita a temperatura ambiente
15 las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran a sequedad. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido anaranjado (32 mg, 26%). EM (ESI): $m/z = 414,077 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 5

2-{4-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil}-ciclopropanocarboxilato de etilo

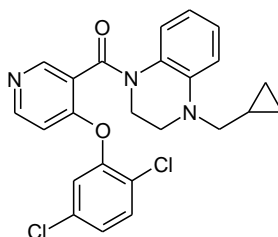


25 A una solución de 0,10 g (0,25 mmoles) de la [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 3) se le añaden 0,036 g (0,25 mmoles) de 2-formil-1-ciclopropano-carboxilato de etilo (producto comercial, CAS RN 20417-61-2), 0,008 g (0,026 mmoles) de dicloruro de dibutil-estaño y 0,06 ml (0,50 mmoles) de fenilsilano. Se calienta la solución resultante en un horno de microondas a 150°C durante 10 min. Se concentra la solución ligeramente amarilla y se disuelve en acetonitrilo que contiene unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida.
30 Se filtra la suspensión empleando un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 60 mg (46%) del compuesto deseado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 526,13 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

(4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

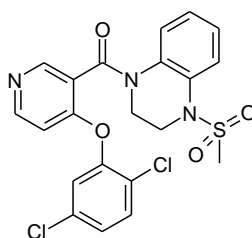
35



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5, a partir de la [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 3), el ciclopropanocarboxaldehído (producto comercial; CAS RN 1489-69-6), el dicloruro de dibutil-estaño y el fenilsilano. Sólido ligeramente marrón (53%). EM (ESI): $m/z = 454,109 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

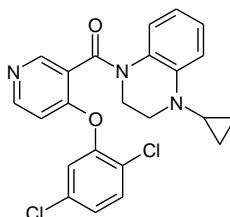
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metano-sulfonil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



10 A una solución de 0,10 g (0,25 mmoles) de la [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 3) en 2 ml de diclorometano se le añaden 0,08 ml (0,50 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y después se le añaden por goteo 0,02 ml (0,27 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Pasadas 16 horas se añaden otros 0,08 ml (0,50 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y 0,02 ml (0,27 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano: acetato de etilo (de 100:0 a 50:50) y después se realiza una segunda cromatografía en una columna de 10 g de gel de sílice empleando un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 25:75), obteniéndose 31 mg (26%) del compuesto deseado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 478,039 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

25 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 1-ciclo-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina. Espuma ligeramente amarilla (72%). EM (ESI): $m/z = 440,092 [M+H]^+$.

Compuestos intermedios

a) 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

35 A una suspensión agitada de la 1-ciclopropil-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona (10,0 g, 49,45 mmoles, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añade por goteo una solución 1 M del complejo de borano-tetrahidrofurano (108,8 ml, 108,8 mmoles, 2,2 equiv.; [CAS RN 14044-65-6]) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida y se extrae la mezcla reaccionante en bruto con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y con acetato de etilo (tres veces 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se purifican por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose 4,2 g (49%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente

amarillo. EM (ISP): $m/z = 175,4 [M+H]^+$.

b) 1-ciclopropil-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona

5 A una solución de la 1-ciclopropil-4-hidroxi-1,4-di-hidro-quinoxalina-2,3-diona (31,0 g, 0,14 moles, 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añade la trifetilfosfina (55,9 g, 0,21 moles, 1,5 equiv.; [CAS RN 603-35-0]) y se agita la mezcla reaccionante a 135°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade diclorometano (400 ml). Se agita la suspensión durante 30 min, se filtra y se lava con diclorometano (200 ml), obteniéndose 23,8 g (83%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISN): $m/z = 203,1 [M+H]^+$.

10 c) 1-ciclopropil-4-hidroxi-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona

A una solución del N-ciclopropil-N-(2-nitro-fenil)-oxalamato de metilo (45,0 g, 0,17 moles, 1,0 equiv.) en metanol (400 ml) se le añade paladio sobre carbón (4,52 g, 0,0043 moles, 0,025 equiv.; Pd al 10% sobre C; [CAS RN 7440-05-3]) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de hidrógeno (1,2 bares) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (400 ml), se filtra a través de Celite® y se elimina el disolvente de la mezcla por evaporación a presión reducida, obteniéndose 31,2 g (84%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISN): $m/z = 219,1 [M+H]^+$.

d) N-ciclopropil-N-(2-nitro-fenil)-oxalamato de metilo

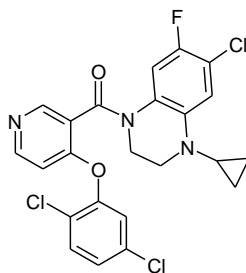
20 A una solución de la ciclopropil-(2-nitro-fenil)-amina (32,0 g, 0,18 moles, 1,0 equiv.) en diclorometano (320 ml) se le añaden lentamente a 0°C la trietilamina (18,2 g, 25,0 ml, 0,18 moles, 1,0 equiv.; [CAS RN 121-44-8]) y el cloruro de metil-oxalilo (22,0 g, 16,5 ml, 0,18 moles, 1,0 equiv.; [CAS RN 5781-53-3]). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y con diclorometano (tres veces 200 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con una mezcla de n-heptano: acetato de etilo (2:1), obteniéndose 45,2 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 265,1 [M+H]^+$.

e) ciclopropil-(2-nitro-fenil)-amina

30 A la ciclopropilamina (27,3 g, 33,1 ml, 0,48 moles, 2,25 equiv.; [CAS RN 765-30-0]) se le añade por goteo a 30°C durante 1 hora el 2-fluornitrobenzono (30,0 g, 0,21 moles, 1,0 equiv.; [CAS RN 1493-27-2]) y se continúa la agitación de la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y con acetato de etilo (tres veces 300 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con una mezcla de n-heptano:acetato de etilo (9:1), obteniéndose 32,4 g (86%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 178,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

40 (6-cloro-4-ciclopropil-7-fluor-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Sólido ligeramente amarillo (19%). EM (ESI): $m/z = 494,041 [M+H]^+$.

Compuestos intermedios

a) 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

50 A una suspensión de 390 mg (1,532 mmoles) de la 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 3,37 ml (3,369 mmoles) de un complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se

concentran con vacío. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose 211 mg (61%) del compuesto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 225,0$ $[M+H]^+$.

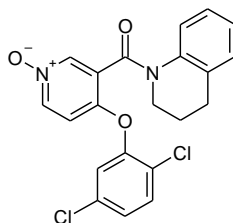
5 b) 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona
 A una solución de 685 mg (2,531 mmoles) de la 6-cloro-4-ciclopropil-7-fluor-1-hidroxi-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona en 10 ml de la N,N-dimetilformamida se le añaden 996 mg (3,796 mmoles) de trifenilfosfina. Se agita la mezcla reaccionante a 135°C durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío (15 mbares/55°C). Se suspende el residuo en 20 ml de diclorometano. Se agita la suspensión a 0°C durante 30 min, se filtra y se lava con 20 ml de diclorometano. Sólido blanco (63%). EM (ESI): $m/z = 255,034$ $[M+H]^+$.

15 c) 6-cloro-4-ciclopropil-7-fluor-1-hidroxi-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona
 A una solución de 1,2 g (3,789 mmoles) del N-(5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-N-ciclopropil-oxalamato de metilo en 15 ml de MeOH se le añaden 120 mg de Pd al 10% sobre carbón. Se agita la mezcla reaccionante con una presión de hidrógeno de 1,2 bares a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 30 ml de acetato de etilo, se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite® speed plus (Acros) y se concentra con vacío. Sólido ligeramente amarillo (68%). EM (ESI): $m/z = 269,014$ $[M+H]^+$.

20 d) N-(5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-N-ciclopropil-oxalamato de metilo
 A una solución de 1,0 g (4,336 mmoles) de la (5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-ciclopropil-amina (J. Med. Chem. **35**(8), 1385, 1992) en 15 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 439 mg (4,336 mmoles) de la trietilamina y 531 mg (4,336 mmoles) del mono-cloruro de metil-oxalilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de bicarbonato sódico al 10% en agua y 30 ml de diclorometano. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano: acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose el compuesto en forma de sólido ligeramente amarillo (90%). EM (ESI): $m/z = 316,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

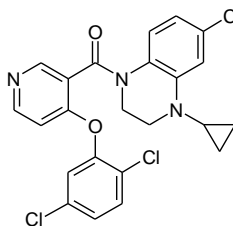
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona



35 A una solución enfriada con hielo de 0,27 g (0,68 mmoles) de [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona (ejemplo 1) en 3 ml de diclorometano se le añaden 0,189 g (0,84 mmoles) del ácido m-cloroperbenzoico (Aldrich, CAS RN 937-14-4). Se agita la solución ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 2,75 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:0:100), obteniéndose 279 mg (99%) del compuesto deseado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 415,061$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

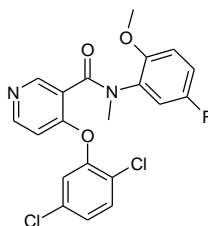
(6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



5 A una suspensión enfriada con hielo de 0,61 g (1,39 mmoles) de la (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona (ejemplo 8) en 3 ml de diclorometano se le añaden 0,388 g (1,73 mmoles) del ácido m-cloroperbenzoico (Aldrich, CAS RN 937-14-4). Se retira el baño de enfriamiento, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 min, se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:0:100). De la espuma ligeramente marrón resultante (0,51 g; EM (ESI): m/z = 456,087 [M+H]⁺) se disuelven 0,20 g (0,44 mmoles) en 8 ml de tetrahidrofurano y se le añaden 0,09 ml (0,44 mmoles) de hexametildisilazano y 0,08 ml (1,1 mmoles) de clorofornio de metilo. Se agita la solución marrón, turbia, resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 25:75). Se disuelve el sólido anaranjado resultante (0,13 g) en acetonitrilo y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida, se filtra empleando un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica dos veces en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 65 mg (31%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 474,054 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida



25 A una suspensión enfriada con hielo de 0,07 g (0,17 mmoles) de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-nicotinamida en 1 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,019 g (0,17 mmoles) de tert-butóxido potásico y después 100 µl (0,18 mmoles) de yodometano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte sobre una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran a sequedad. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose 32 mg (44%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 421,052 [M+H]⁺.

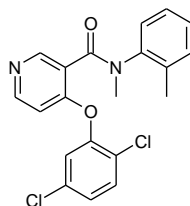
Compuesto intermedio

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-nicotinamida

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 5-fluor-2-metoxi-fenilamina (producto comercial; CAS RN 1978-39-8). Sólido blanco (74%). EM (ESI): m/z = 407,036 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-o-tolil-nicotinamida

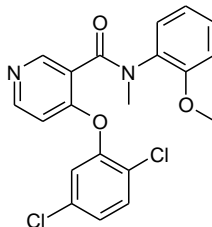


45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la N-metil-o-toluidina (producto comercial; CAS RN 611-21-2) empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60). Se sigue purificando el compuesto a través de una segunda cromatografía por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de

acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Sólido blanco (35%). EM (ESI): $m/z = 387,066 [M+H]^+$.

Ejemplo 14

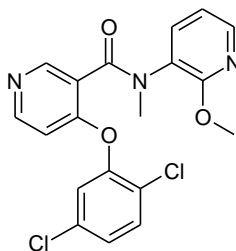
5 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 2-metoxi-N-metilanilina (producto comercial; CAS RN 10541-78-3) empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60). Se sigue purificando el compuesto a través de una segunda cromatografía por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 50:50 a 95:5). Sólido blanco (57%). EM (ESI): $m/z = 403,062 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 15

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12 a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-nicotinamida. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido ligeramente amarillo (37%). EM (ESI): $m/z = 404,057 [M+H]^+$.

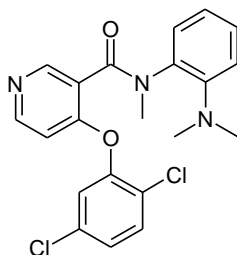
Compuesto intermedio

25 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 3-amino-2-metoxipiridina (producto comercial, CAS RN 20265-38-7). Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (de 10:90 a 95:5). Sólido ligeramente marrón (28%). EM (ESI): $m/z = 390,040 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 16

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12 a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-fenil)-nicotinamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50) y después se realiza una segunda cromatografía a través de un sistema de HPLC preparativa

(columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Aceite incoloro (47%). EM (ESI): $m/z = 416,092 [M+H]^+$.

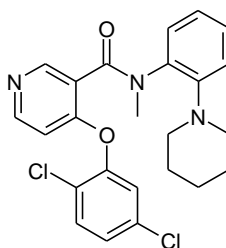
Compuesto intermedio

5 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-fenil)-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la N,N-dimetilbenceno-1,2-diamina (producto comercial, CAS RN 2836-03-5). Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Espuma ligeramente marrón (71%).
10 EM (ESI): $m/z = 402,078 [M+H]^+$.

Ejemplo 17

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-nicotinamida

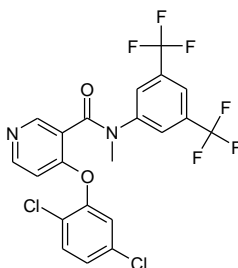


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-nicotinamida. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Espuma blanca (88%). EM (ESI): $456,125 [M+H]^+$.

20 **Compuesto intermedio**
4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-nicotinamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 2-piperidin-1-il-fenilamina (producto comercial; CAS RN 39643-31-7).
25 Espuma blanca (90%). EM (ESI): $442,108 [M+H]^+$.

Ejemplo 18

N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida

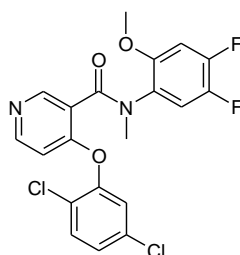


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Espuma blanca (35%). EM (ESI): $m/z = 509,025 [M+H]^+$.

35 **Compuesto intermedio**
N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 3,5-bis(trifluorometil)anilina (producto comercial; CAS RN 328-74-5) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60). Espuma ligeramente amarilla (44%). EM (ESI): $m/z = 495,010 [M+H]^+$.

Ejemplo 19

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-nicotinamida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). Sólido blanco (51%).
EM (ESI): $m/z = 439,042 [M+H]^+$.

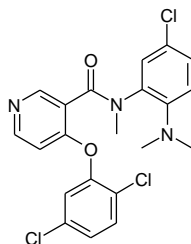
Compuesto intermedio

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 4,5-difluor-2-metoxianilina (producto comercial; CAS RN 1017779-71-3) y empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60) para la purificación cromatográfica. Sólido blanco (80%). EM (ESI): $m/z = 425,027 [M+H]^+$.

Ejemplo 20

N-(5-cloro-2-dimetilamino-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la N-(5-cloro-2-dimetilamino-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida. Espuma blanca (85%). EM (ESI): $m/z = 450,054 [M+H]^+$.

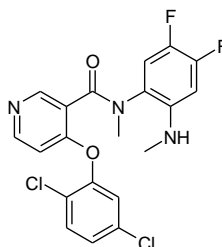
Compuesto intermedio

N-(5-cloro-2-dimetilamino-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio), el diclorhidrato de la (2-amino-4-clorofenil)dimetilamina (producto comercial, CAS RN 183251-88-9), empleando 5 equivalentes molares de base y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido blanco (72%). EM (ESI): $m/z = 436,038 [M+H]^+$.

Ejemplo 21

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida



Se agita a 90°C durante 4 horas una solución de 100 mg (0,186 mmoles) del (2-([4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-metil-amino)-4,5-difluor-fenil)-metil-carbamato de tert-butilo en 1,5 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden 2 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y 1 ml de acetonitrilo. Se purifica directamente la solución ligeramente amarilla por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 18 mg (22%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 438,058 [M+H]^+$.

Compuestos intermedios

a) (2-([4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-metil-amino)-4,5-difluor-fenil)-metil-carbamato de tert-butilo

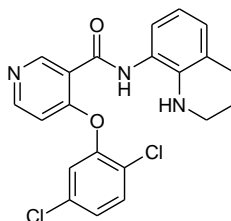
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir del (2-([4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-amino)-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma incolora (63%). EM (ESI): m/z = 538,111 [M+H]⁺.

b) (2-([4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-amino)-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (WO 2008/ 000643A1) y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60). Sólido ligeramente amarillo (73%). EM (ESI): m/z = 510,080 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

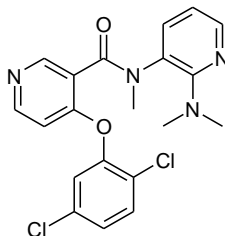
4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-ilamina (producto comercial; CAS RN 54012-92-9) y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Sólido ligeramente amarillo (88%). EM (ESI): m/z = 414,077 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-piridin-3-il)-nicotinamida y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Aceite incoloro (67%). EM (ESI): m/z = 417,088 [M+H]⁺.

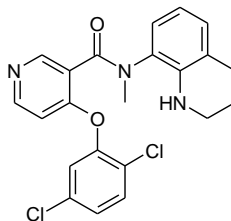
Compuesto intermedio

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-piridin-3-il)-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 3-amino-2-(dimetilamino)piridina (producto comercial, CAS RN 5028-25-1) y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Sólido ligeramente amarillo (73%). EM (ESI): m/z = 403,072 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

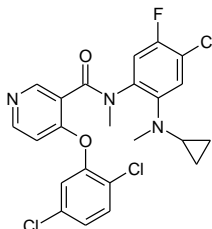
4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida (ejemplo 22) y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma incolora (42%). EM (ESI): $m/z = 428,092 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 25

N-[4-cloro-2-(ciclopropil-metil-amino)-5-fluor-fenil]-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, a partir de la N-[4-cloro-2-(ciclopropil-metil-amino)-5-fluor-fenil]-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Sólido incoloro (79%). EM (ESI): $m/z = 496,058 [M+H]^+$.

Compuestos intermedios

a) N-[4-cloro-2-(ciclopropil-metil-amino)-5-fluor-fenil]-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotinamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) y la 4-cloro-N2-ciclopropil-5-fluor-N2-metil-benceno-1,2-diamina y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 30:70). Sólido incoloro (70%). EM (ESI): $m/z = 446,083 [M+H]^+$.

20 b) 4-cloro-N2-ciclopropil-5-fluor-N2-metil-benceno-1,2-diamina

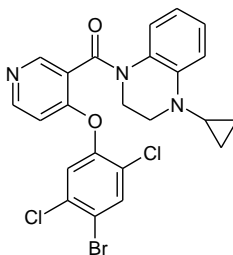
A una solución de 400 mg (16,35 mmoles) de la (5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-ciclopropil-metil-amina en 4 ml de metanol se le añaden 40 mg de paladio al 10% sobre carbón activo (Fluka). Se agita la mezcla reaccionante con una presión de hidrógeno de 1,7 bares a temperatura ambiente durante dos horas. Se añade acetato de etilo (10 ml), se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite[®] speed plus (Acros) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose 240 mg (68%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido marrón. EM (ESI): $m/z = 215,075 [M+H]^+$.

30 c) (5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-ciclopropil-metil-amina

A una solución de 500 mg (2,17 mmoles) de la (5-cloro-4-fluor-2-nitro-fenil)-ciclopropil-amina (J. Med. Chem. **35**(8), 1385, 1992) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 104 mg (2,385 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) y 339 mg (2,385 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 horas y se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 80:20), obteniéndose 433 mg (82%) del compuesto deseado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 245,049 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 26

[4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



45 A una suspensión de 5,0 g (13,77 mmoles) del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico en 30 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 5,50 g (14,46 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 7,03 ml (41,32 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. A esta solución marrón se le añaden 2,52 g (14,46 mmoles) de 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (ejemplo 8, compuesto intermedio a), se agita la solución resultante de color marrón claro a temperatura

ambiente durante 17 horas y se vierte sobre 120 ml de agua y 120 ml de acetato de etilo. Se filtra la mezcla resultante, se lava la torta del filtro a fondo con agua y una cantidad muy pequeña de acetato de etilo, obteniéndose después de secar 6,55 g (92%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 520,1 [M+H]^+$.

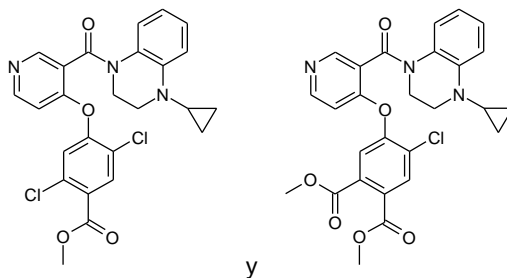
5 Compuesto intermedio

ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico

A una suspensión agitada de 6,0 g (38,08 mmoles) del ácido 4-cloronicotínico (producto comercial; CAS RN 10177-29-4) en 200 ml de o-xileno se le añaden 10,13 g (41,89 mmoles) de 4-bromo-2,5-diclorofenol (producto comercial; CAS RN 1940-42-7) y 2,84 g (7,62 mmoles) de hexafluorofosfato de tetrakis-(acetonitrilo)-cobre (producto comercial; CAS RN 64443-05-6). Se añaden 31,31 g (95,20 mmoles) de carbonato de cesio y se calienta la suspensión resultante de color marrón oscuro a 120°C durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 1,25 l de agua, se extrae cuatro veces con 250 ml de acetato de etilo y se filtra. Se ajusta el pH del líquido filtrado verde a 6 empleando ácido clorhídrico acuoso del 25%. Se filtra el precipitado formado, obteniéndose un primer lote del compuesto deseado. Se ajusta el pH del líquido filtrado a 3 empleando ácido clorhídrico acuoso del 25%, se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 0,25 horas y se guarda en el frigorífico durante 64 horas. Se filtra la suspensión y se lava con agua, obteniéndose otro lote del compuesto. Sólido marrón (rendimiento conjunto = 5,63 g (41%)). EM (ESI): $m/z = 363,9 [M+H]^+$.

20 Ejemplos 27 y 28

2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo y 4-cloro-5-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-ftalato de dimetilo



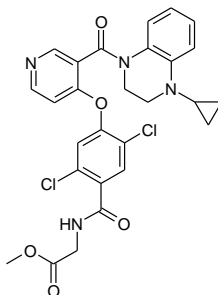
A una solución de 1,0 g (1,93 mmoles) de la [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-[4-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-il)-metanona en 25 ml de metanol y 25 ml de acetato de etilo se le añaden 0,40 ml (2,89 mmoles) de la trietilamina y 0,094 g (0,12 mmoles) de un aducto de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno-paladio (II) (producto comercial, CAS RN 851232-71-8). Se instala una atmósfera de monóxido de carbono de 70 bares y se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 20 horas. Se enfría, se filtra la mezcla reaccionante, se trata el líquido filtrado con gel de sílice y se concentra. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 50 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose un primer lote de cada compuesto. Se reúnen las fracciones restantes que contienen impurezas y se cromatografían otra vez (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) empleando un gradiente de n-heptano: acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose un segundo lote de los compuestos deseados.

2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo (ejemplo 27): 0,413 g (43%) espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 498,3 [M+H]^+$.

4-cloro-5-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-ftalato de dimetilo (ejemplo 28): 0,278 g (27%) espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 522,142 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 29

{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de metilo



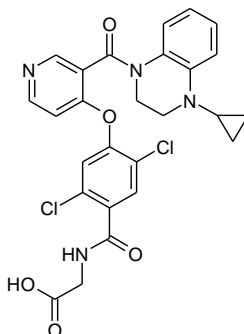
5 A una solución de 0,18 g (0,37 mmoles) del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico en 2 ml de N,N-dimetil-formamida se le añaden 0,148 g (0,39 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,25 ml (1,49 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. A la solución ligeramente marrón se le añaden
 10 0,049 g (0,39 mmoles) del clorhidrato del éster metílico de la glicina (producto comercial, CAS RN 5680-79-5) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se vierte la solución sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100), obteniéndose 0,169 g (82%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 555,12 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio

15 ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico
 A una suspensión de 3,68 g (7,38 mmoles) del 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo (ejemplo 27) en 40 ml de dioxano y 40 ml de agua se le añaden 0,387 g (9,22 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de lo cual se forma una solución amarilla. Se elimina el dioxano por evaporación, se diluye la suspensión resultante con 50 ml de agua y se ajusta el pH a 1 empleando 10 ml de ácido clorhídrico acuoso del
 20 25%. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante aprox. 2 horas, se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose 3,49 g (97%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 484,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

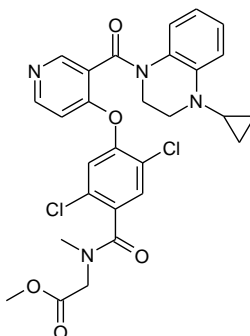
25 ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acético



30 A una suspensión de 0,148 g (0,27 mmoles) del {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de metilo (ejemplo 29) en 1,5 ml de dioxano y 1,5 ml de agua se le añaden 0,014 g (0,33 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se evapora el disolvente orgánico. Se ajusta el pH de la solución amarilla resultante a 1 con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,091 g (63%) del
 35 compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): m/z = 541,104 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil}-metil-amino)-acetato de metilo

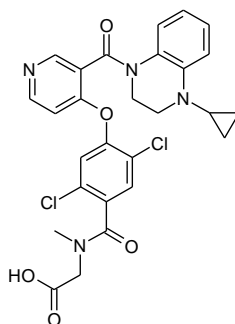


40

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el clorhidrato del éster metílico de la sarcosina (producto comercial, CAS RN 945218-53-1) empleando como eluyente un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma ligeramente marrón (33%). EM (ESI): m/z = 569,135 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

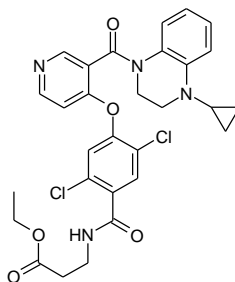
ácido ((2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil)-metil-amino)-acético



10
15 A una solución de 0,057 g (0,10 mmoles) del ((2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil)-metil-amino)-acetato de metilo (ejemplo 31) en 1 ml de dioxano y 1 ml de agua se le añaden 0,005 g (0,12 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se elimina el dioxano por evaporación. Se ajusta el pH de la solución amarilla formada a 1 con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se satura la solución acuosa con cloruro sódico sólido y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,053 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 555,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

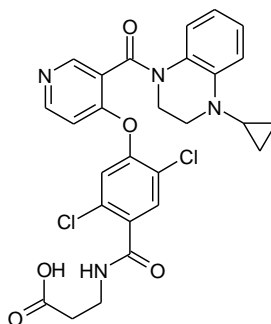
3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propionato de etilo



25
30 A una solución de 0,18 g (0,37 mmoles) del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,148 g (0,39 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,25 ml (1,49 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. A la solución ligeramente marrón se le añaden 0,060 g (0,39 mmoles) del clorhidrato del éster etílico de la beta-alanina (producto comercial, CAS RN 4244-84-2) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se vierte la solución sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100), obteniéndose 0,185 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 583,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

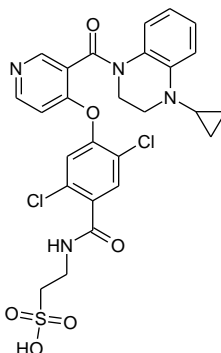
40 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propiónico



5 A una solución de 0,85 g (1,46 mmoles) del 3-(2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-
 10 piridin-4-iloxi]-benzoilamino)-propionato de etilo (ejemplo 33) en 7,5 ml de dioxano se le añaden 7,5 ml de agua y
 0,076 g (1,81 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la suspensión resultante a temperatura
 ambiente durante 2,25 horas y se elimina el dioxano por evaporación. Se ajusta el pH de la solución a 2,5 mediante
 la adición de 1,9 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se agita la suspensión a temperatura
 ambiente durante 2 horas. Se filtra la suspensión, se lava la torta del filtro con agua y se seca con alto vacío,
 obteniéndose 0,70 g (86%) del compuesto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 555,12 [M+H]^+$.

Ejemplo 35

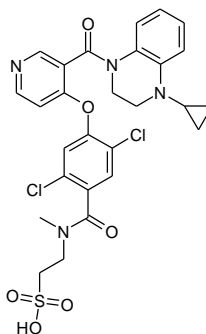
ácido 2-({2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-
 etanosulfónico



15 A una solución de 0,127 g (0,26 mmoles) del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-
 20 carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida se le
 añaden 0,10 g (0,26 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU,
 producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,13 ml (0,79 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. A la solución
 amarilla se le añaden 0,036 g (0,29 mmoles) de taurina (producto comercial, CAS RN 107-35-7) y se agita la mezcla
 reaccionante a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se filtra la solución empleando un microfiltro de tipo
 jeringuilla y se purifica en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de
 acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 0,092 g (59%) del
 25 compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 591,086 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

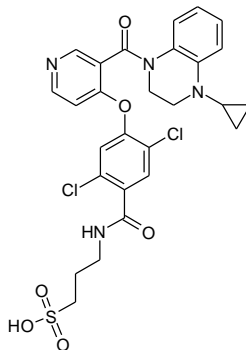
ácido 2-({2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil}-metil-amino)-
 etanosulfónico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y la N-metil-taurina (producto comercial, CAS RN 107-68-6). Sólido marrón (27%). EM (ESI): $m/z = 605,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 37

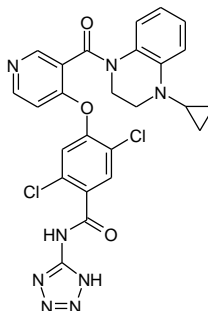
ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propano-1-sulfónico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el ácido 3-amino-1-propanosulfónico (producto comercial, CAS RN 3687-18-1). Sólido marrón (18%). EM (ESI): $m/z = 605,102 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 38

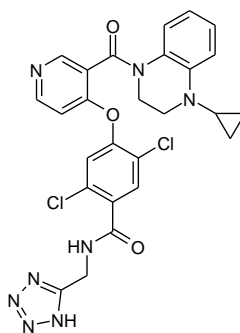
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida



20 A una solución de 0,20 g (0,41 mmoles) del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,165 g (0,43 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,21 ml (1,24 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. A la solución amarilla se le añaden 0,037 g (0,43 mmoles) de 5-amino-1H-tetrazol (producto comercial, CAS RN 4418-61-5) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 3,25 horas. Se calienta la solución a 60°C y se agita a esta temperatura durante 88 horas. Se filtra a través de un microfiltro de tipo jeringuilla, se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10: 90 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (0,051 g, 22%). EM (ESI): $m/z = 551,11 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 39

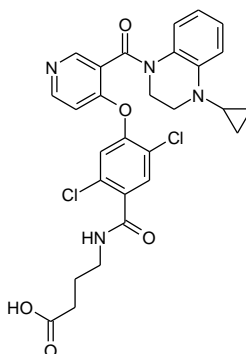
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 5-(aminometil)-tetrazol (producto comercial, CAS RN 31602-63-8), obteniéndose 0,078 g (58%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 565,126 [M+H]^+$.

Ejemplo 40

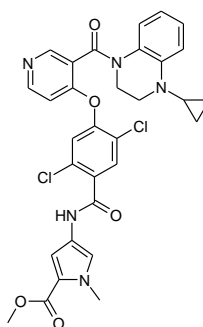
ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-butírico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 30, a partir del 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-butirato de metilo. Sólido ligeramente marrón (62%). EM (ESI): $m/z = 569,136 [M+H]^+$.

15 Compuesto intermedio
4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-butirato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 4-aminobutirato de metilo (producto comercial, CAS RN 3251-07-8) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma ligeramente marrón (42%). EM (ESI): $m/z = 583,150 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 41
4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

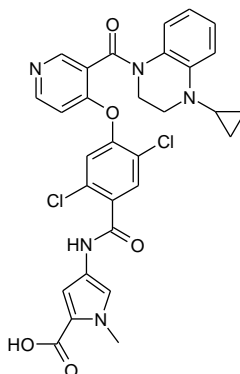


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 4-amino-1-

metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (producto comercial, CAS RN 180258-45-1) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma ligeramente marrón (70%). EM (ESI): m/z = 620,147 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 42

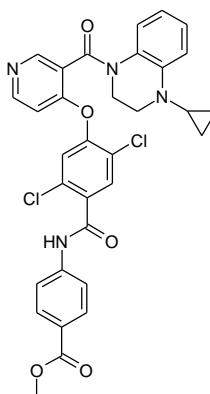
ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



- 10 A una solución de 0,10 g (0,16 mmoles) del 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (ejemplo 41) en 1 ml de dioxano se le añaden 1 ml de agua y 0,008 g (0,19 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y se calienta a 80°C durante 5,5 horas. Se le añaden otros 0,001 g (0,024 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1,5 horas más. Se
- 15 agita a temperatura ambiente durante 64 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en N,N-dimetilformamida, se filtra a través de un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10: 90 a 98:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (0,034 g, 35%). EM (ESI): m/z = 606,13 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplo 43

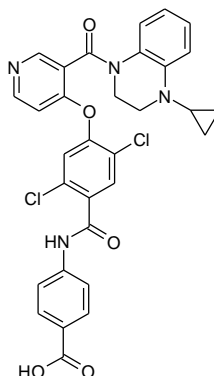
- 25 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoato de metilo



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 4-amino-benzoato de metilo (producto comercial, CAS RN 619-45-4) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma ligeramente marrón (29%). EM (ESI): m/z = 617,136 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

- 35 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoico

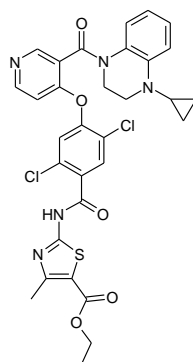


5 A una solución de 0,040 g (0,065 mmoles) del 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoato de metilo (ejemplo 43) en 0,5 ml de dioxano se le añaden 0,5 ml de agua y 0,003 g (0,071 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta a 80°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente orgánico por evaporación y se ajusta el pH de la solución resultante entre 1 y 2 empleando una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtra y se lava con agua, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (0,020 g, 51%). EM (ESI): m/z = 603,12 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 45

2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo



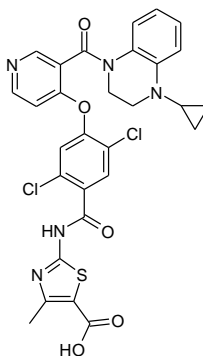
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (producto comercial, CAS RN 7210-76-6) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Sólido amarillo (0,182 g; 67%). EM (ESI): m/z = 652,12 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 46

ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

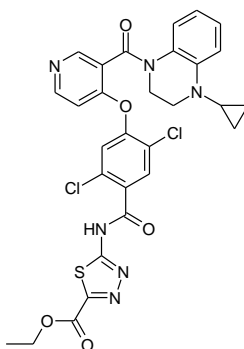


25

A una solución de 0,16 g (0,25 mmoles) del 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 45) en 2 ml de dioxano se le añaden 2 ml de agua y 0,013 g (0,31 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y se agita a temperatura de reflujo durante 5,5 horas. Se añaden otros 0,013 g (0,31 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se continúa calentando durante 8 horas más. Se retira el baño de aceite y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente orgánico, se ajusta el pH de la solución resultante de 2 a 3 empleando una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 0,058 g (37%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 624,1[M+H]⁺.

Ejemplo 47

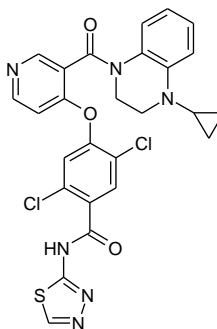
5-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo (producto comercial, CAS RN 64837-53-2) y empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100) para la purificación cromatográfica. Sólido amarillo (67%). EM (ESI): m/z = 652,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

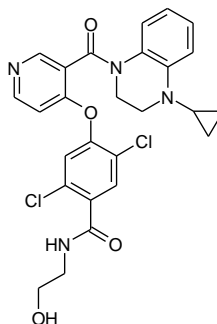
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida



A una solución de 0,10 g (0,16 mmoles) del 5-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 47) en 1 ml de dioxano se le añaden 1 ml de agua y 0,008 g (0,19 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y a 80°C durante 5,5 horas. Se le añaden otros 0,001 g (0,024 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1,5 horas más. Se agita a temperatura ambiente durante 64 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en N,N-dimetilformamida, se filtra a través de un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 0,030 g (33%) del producto en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 567,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

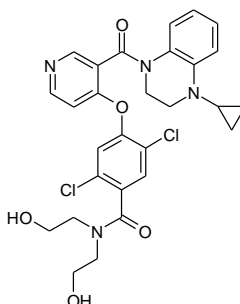
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 2-amino-etanol (producto comercial, CAS RN 141-43-5). Se purifica el producto a través de un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma ligeramente marrón (60%). EM (ESI): $m/z = 527,124 [M+H]^+$.
- 10

Ejemplo 50

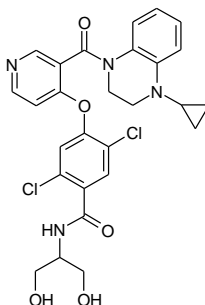
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (producto comercial, CAS RN 111-42-2). Se purifica el producto a través de un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (71%). EM (ESI): $m/z = 571,150 [M+H]^+$.
- 20

Ejemplo 51

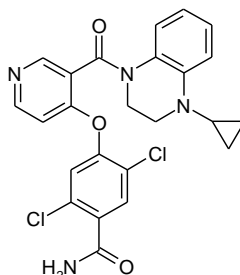
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-benzamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 2-amino-propano-1,3-diol (producto comercial, CAS RN 534-03-2). Se purifica el producto a través de un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma ligeramente marrón (72%). EM (ESI): $m/z = 559,2 [M+H]^+$.
- 30

Ejemplo 52

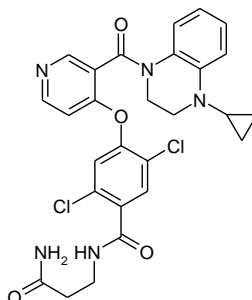
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



- 5 A una solución de 0,10 g (0,21 mmoles) del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) en 1 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,022 g (0,41 mmoles) de cloruro amónico, 0,028 g (0,21 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol, 0,07 ml de N,N-diisopropil-etilamina y 0,040 g (0,21 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se filtra a través de un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 80 mg (80%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 483,098 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

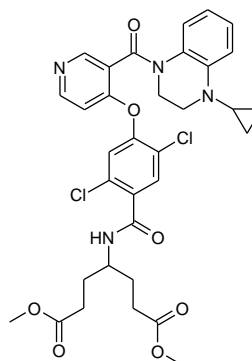
- 15 N-(2-carbamoil-etil)-2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 52, a partir del ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoilamino}-propiónico (ejemplo 34) y la 3-amino-propionamida (producto comercial, CAS RN 4726-85-6). Espuma ligeramente marrón (74%). EM (ESI): m/z = 554,136 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

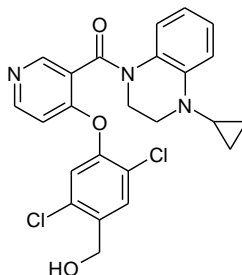
4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-heptanodioato de dimetilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-il-oxi]-benzoico (ejemplo 29, compuesto intermedio) y el 4-amino-heptanodioato de dimetilo (J. Am. Chem. Soc. 127(50), 17877-17887, 2005) empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100). Espuma ligeramente marrón (69%). EM (ESI): m/z = 669,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

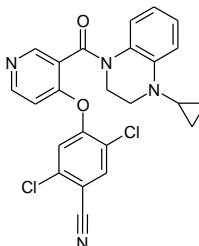
(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroximetil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



5 A una solución de 0,10 g (0,20 mmoles) del 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-
 10 piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo (ejemplo 27) en 1 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,008 g (0,21 mmoles) de
 hidruro de litio y aluminio. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se vierte
 sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las
 15 fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se
 concentran a sequedad. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un
 sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-
 heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose 0,025 g (26%) del compuesto deseado en forma de aceite
 ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 470,103 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

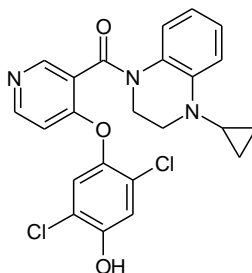
2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzonitrilo



20 A una suspensión de 0,20 g (0,43 mmoles) de la [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-[4-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-
 2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 26) en 0,2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,044 g (0,38 mmoles)
 de L-prolina (producto comercial, CAS RN 147-85-3) y después de le añaden 0,068 g (0,76 mmoles) de cianuro de
 25 cobre (I). Se agita la suspensión resultante de color marrón oscuro a 120°C durante 17 horas. Se le añaden otros 0,2
 ml de N,N-dimetil-formamida y se continúa la agitación a 120°C durante 7 horas más. Se deja enfriar la mezcla
 reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 64 horas más y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se
 filtra la mezcla turbia resultante y se lava con acetato de etilo. Se separan las fases del líquido filtrado y se extrae la
 fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con
 sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el aceite ligeramente marrón restante en
 30 diclorometano, se trata con gel de sílice y se concentra. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de
 gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con
 un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose 0,045 g (25%) del compuesto
 epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 465,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

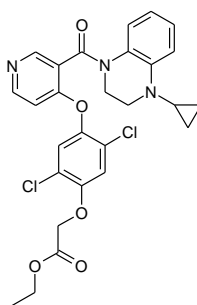
(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroxi-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



5 A una solución de 1,0 g (1,93 mmoles) de la [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-
 quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 26) en 20 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 0,85 ml (3,72 mmoles) de
 borato de trisopropilo (producto comercial, CAS RN 5419-55-6). Se enfría la solución a -75°C empleando un baño de
 10 hielo seco y se añaden a la mezcla reaccionante 1,50 ml (2,4 mmoles) de una solución de n-butil-litio (1,6 M en
 hexano) durante 3 min. Se continúa la agitación durante otras 1,5 horas. Se cambia el baño de hielo seco por un
 15 baño de hielo y se añaden 0,98 g (8,17 mmoles) de ácido acético (solución al 50% en agua) y 0,28 g (2,89 mmoles)
 de peróxido de hidrógeno (solución al 35% en agua). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora, se retira
 el baño de enfriamiento y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se vierte la solución
 sobre una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las
 20 fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se
 concentran a sequedad. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un
 sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-
 heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose 0,575 g (65%) del compuesto epigrafiado en forma de
 25 sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 456,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

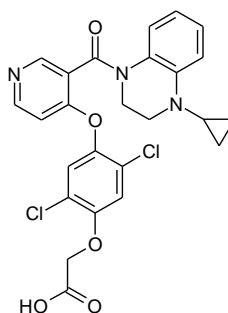
{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acetato de etilo



20 A una solución de 0,15 g (0,33 mmoles) de la (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroxi-
 fenoxi)-piridin-3-il]-metanona (ejemplo 57) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,016 g (0,37 mmoles) de
 hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, Aldrich, CAS RN 7646-69-7). Se agita la mezcla reaccionante a
 25 temperatura ambiente durante 15 min y se le añaden 0,04 ml (0,36 mmoles) de bromoacetato de etilo (producto
 comercial, CAS RN 105-36-2). Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte la solución sobre agua y
 se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan
 con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por
 30 cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash
 Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 30:70), obteniéndose
 0,144 g (81%) del compuesto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): m/z = 542,123 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

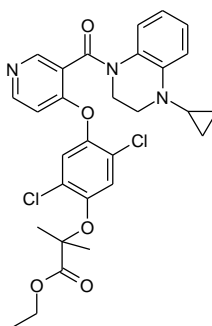
ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acético



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 30, a partir del {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-
 dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acetato de etilo después de un tiempo de reacción de 4
 horas a temperatura ambiente, acidificación y agitación de la suspensión obtenida a temperatura ambiente durante 2
 horas. Sólido ligeramente marrón (72%). EM (ESI): m/z = 514,092 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

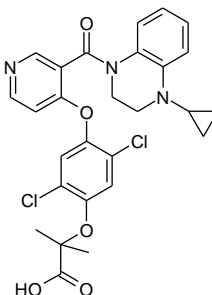
2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-2-metil-propionato de
 etilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 58, a partir de la (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-
 10 quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroxi-fenoxy)-piridin-3-il]-metanona (ejemplo 57) y el 2-bromo-2-metil-propionato de
 etilo (producto comercial, CAS RN 600-00-0) después de un tiempo de reacción de 23 horas a temperatura ambiente
 y empleando para la purificación cromatográfica un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60).
 Espuma ligeramente marrón (30%). EM (ESI): m/z = 570,156 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

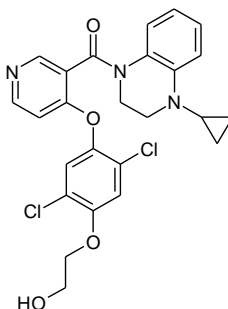
10 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxy]-fenoxy}-2-metil-propiónico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 30, a partir del 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-
 dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxy]-fenoxy}-2-metil-propionato de etilo. Sólido ligeramente marrón
 (61%). EM (ESI): m/z = 542,124 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

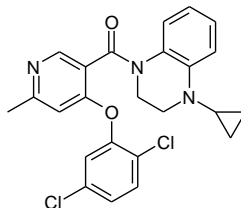
(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-{4-[2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxy]-piridin-3-il}-metanona



20 A una solución de 0,15 g (0,33 mmoles) de la (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroxi-
 fenoxy)-piridin-3-il]-metanona (ejemplo 57) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,016 g (0,37 mmoles) de
 25 hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura
 ambiente durante 15 min y se le añaden 0,03 ml (0,36 mmoles) del 2-bromoetanol (producto comercial, CAS RN
 540-51-2). Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se le añaden 0,03 ml (0,36 mmoles) de 2-
 bromoetanol. Pasadas 72 horas se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con acetato de
 etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel
 30 de sílice y se concentran. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un
 sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-
 heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 25:75), obteniéndose 0,075 g (46%) del compuesto epigrafiado en forma de
 espuma ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 500,113 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-metanona



- 5 A una solución de 420 mg (1,381 mmoles) del 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de litio en 6 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 1,17 ml (6,907 mmoles) de N-etildisopropilamina, 635 mg (1,658 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 289 mg (1,658 mmoles) de 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (ejemplo 8, compuesto intermedio a). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100), obteniéndose 375 mg (60%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 454,108 [M+H]⁺.

Compuestos intermedios

a) 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de litio

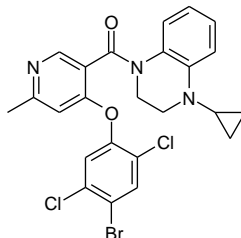
- 20 A una solución de 420 mg (1,345 mmoles) del 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de metilo en 5 ml de dioxano se le añaden 5 ml de agua y 85 mg (2,018 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra con vacío. El sólido ligeramente amarillo obtenido es suficientemente puro para ser utilizado en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 298,004 [M+H]⁺.

b) 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de metilo

- 25 A una solución de 0,53 g (2,855 mmoles) del 4-cloro-6-metil-nicotinato de metilo (producto comercial, CAS RN 886372-05-0) en 7,5 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 489 mg (2,998 mmoles) de 2,5-diclorofenol, 789 mg (5,711 mmoles) de carbonato potásico, 54 mg (0,286 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 54 mg (0,857 mmoles) de polvo nanométrico de cobre (tamaño medio de partícula 100 nm). Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 horas y se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100), obteniéndose 432 mg (48%) del compuesto en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 312,019 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

[4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-[4-(ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



- 40 A una solución de 0,17 g (0,451 mmoles) del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotínico en 3 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 0,38 ml (2,225 mmoles) de N-etildisopropilamina y 207 mg (0,541 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 94 mg (0,541 mmoles) de 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (ejemplo 8, compuesto intermedio a). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico del 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 20 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un

gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose 55 mg (23%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 534,018 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio

5 a) ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotínico

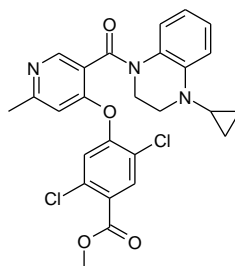
A una solución de 185 mg (0,473 mmoles) del 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de metilo en 3 ml de dioxano se le añaden 3 ml de agua y 30 mg (0,710 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y 30 ml de diclorometano y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 30 ml de diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 178 mg (100%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 377,912 [M+H]^+$.

15 b) 4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de metilo

A una solución de 1,25 g (6,734 mmoles) del 4-cloro-6-metil-nicotinato de metilo (producto comercial, CAS RN 886372-05-0) en 30 ml de o-xileno se le añaden 1,792 g (7,408 mmoles) de 4-bromo-2,5-diclorofenol (producto comercial, CAS RN 1940-42-7), 0,502 g (1,347 mmoles) de hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre (I) (producto comercial, CAS RN 64443-05-6) y 5,536 g (16,836 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 20 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se le añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se continúa la agitación durante 10 minutos más. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite® speed plus (Acros) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 200 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 50 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) y un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 40:60), obteniéndose 200 mg (8%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (Turbo Spray): $m/z = 391,9 [M+H]^+$.

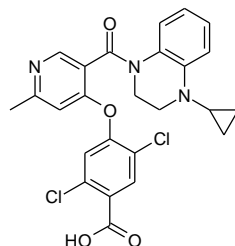
Ejemplo 65

2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo



30 A una solución de 0,23 g (0,431 mmoles) de la [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona (ejemplo 64) en 5 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo se le añaden 23 mg (0,028 mmoles) de un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (producto comercial, CAS RN 851232-71-8) y 90 mg (0,647 mmoles) de la trietilamina. Se carbonila la solución a 100°C con una presión de monóxido de carbono de 90 bares. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (142 mg, 64,3%). EM (ESI): $m/z = 512,114 [M+H]^+$.

40 **Ejemplo 66**
ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico

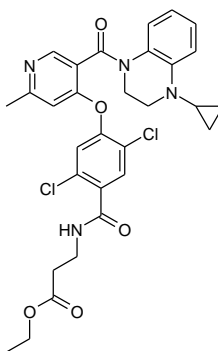


45 A una solución de 130 mg (0,254 mmoles) del 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo (ejemplo 65) en 2 ml de dioxano se le añaden 2 ml de agua y 13 mg (0,317

5 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas y se vierte sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 20 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 125 mg (98,9%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 498,098 [M+H]^+$.

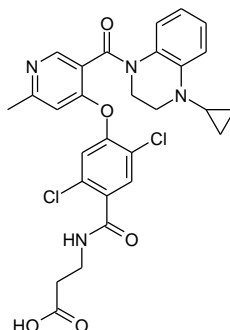
Ejemplo 67

3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-propionato de etilo



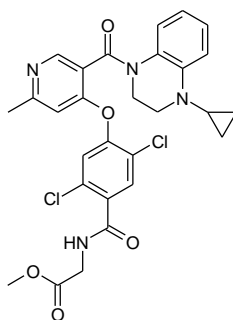
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico y el clorhidrato del éster etílico de la beta-alanina (producto comercial, CAS RN 4244-84-2). Espuma incolora (73%). EM (ESI): $m/z = 597,169 [M+H]^+$.

15 **Ejemplo 68**
ácido 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-propiónico



20 A una solución de 83 mg (0,139 mmoles) del 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-propionato de etilo en 2 ml de dioxano se le añaden 2 ml de agua y 7 mg (0,174 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 20 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (100%). EM (ESI): $m/z = 569,136 [M+H]^+$.

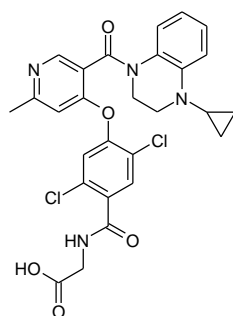
25 **Ejemplo 69**
30 {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-acetato de metilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico y el clorhidrato del éster metílico de la glicina (producto comercial, CAS RN 5680-79-5). Se purifica el compuesto a través de un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 50:50 a 95:5), obteniéndose 44 mg (39%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 569,136 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 70

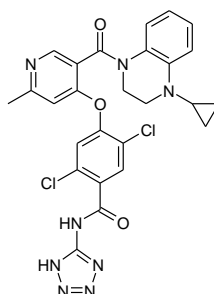
ácido {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-acético



15 A una solución de 38 mg (0,067 mmoles) del {2,5-di-cloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-acetato de metilo (ejemplo 69) en 2 ml de dioxano se le añaden 2 ml de agua y 4 mg (0,083 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas y se vierte sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 20 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una segunda vez con 20 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 10 mg (27%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 555,119 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 71

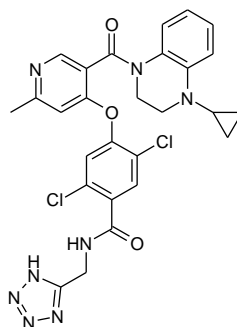
2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 66) y el 5-amino-1H-tetrazol (producto comercial, CAS RN 4418-61-5). Se purifica el compuesto dos veces por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 50:50 a 95:5), obteniéndose 17 mg (15%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 563,109 [M+H]^+$.

Ejemplo 72

2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida

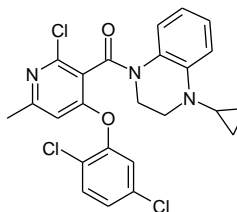


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38, a partir del ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclo-propil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico (ejemplo 66) y el 5-(aminometil)-tetrazol (producto comercial, CAS RN 31602-63-8), obteniéndose 47 mg (40%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 579,142 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 73

[2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



15 A una solución de 120 mg (0,355 mmoles) del 2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de litio en 3 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 0,30 ml (1,773 mmoles) de N-etildisopropilamina, 163 mg (0,425 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 74 mg (0,425 mmoles) de 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (ejemplo 8, compuesto intermedio a). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra. Se purifica el residuo a través de un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 50:50 a 100:0), obteniéndose 45 mg (26%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (30%). EM (ESI): $m/z = 488,07 [M+H]^+$.

20

Compuestos intermedios

25 a) 2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de litio

A una solución de 130 mg (0,36 mmoles) del 2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de etilo en 2 ml de dioxano se le añaden 2 ml de agua y 23 mg (0,541 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 4 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con alto vacío. El sólido ligeramente amarillo obtenido es suficientemente puro para ser utilizado en el

30

b) 2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-nicotinato de etilo

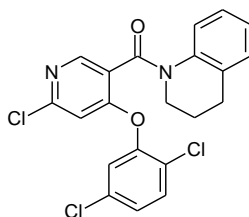
A una solución de 500 mg (2,136 mmoles) del 2,4-dicloro-6-metilpiridina-3-carboxilato de etilo (producto comercial, CAS RN 86129-63-7) en 7,5 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 366 mg (2,243 mmoles) de 2,5-diclorofenol, 590 mg (4,272 mmoles) de carbonato potásico, 41 mg (0,214 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 41 mg (0,641 mmoles) de polvo nanométrico de cobre (tamaño medio de partícula 100 nm). Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 18 horas y se vierte sobre 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 100:0), obteniéndose 35 mg (18%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 359,995 [M+H]^+$.

35

40

Ejemplo 74

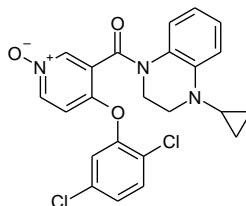
45 [6-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona



5 A una solución de 0,12 g (0,29 mmoles) de la [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona (ejemplo 10) en 1 ml tolueno se le añaden 0,11 ml (1,15 mmoles) de oxiclورو de fósforo y se calienta la suspensión resultante a 100°C. Se agita la solución formada rápidamente a esta temperatura durante 2,5 horas, después de lo cual se añaden otros 0,11 ml (1,15 mmoles) de oxiclورو de fósforo. Se agita durante 2,5 horas más, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran a sequedad. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de 10 g de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose un sólido ligeramente marrón que contiene una mezcla del compuesto sustituido por cloro en la posición 2 y en la 4. Se separan los dos isómeros por HPLC preparativa (columna Chiralpak AD) empleando como eluyente una mezcla de etanol:n-heptano (30:70), eluyéndose el producto deseado en segundo lugar. Sólido blanco (0,026 g, 82%). EM (ESI): m/z = 433,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-metanona



20 A una solución de 230 mg (0,766 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-nicotínico en 3 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 0,65 ml (3,832 mmoles) de N-etil-diisopropilamina, 352 mg (0,920 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 160 mg (0,920 mmoles) de 1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (ejemplo 8, compuesto intermedio a). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se vierte sobre 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2). EM (ESI): m/z = 456,087 [M+H]⁺.

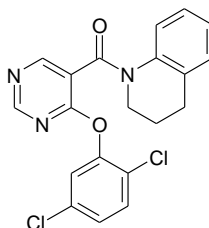
Compuesto intermedio

ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-nicotínico

35 A una suspensión de 0,5 g (1,760 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-nicotínico (ejemplo 1, compuesto intermedio) en 7,5 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 0,542 g (2,200 mmoles) del ácido m-cloroperbenzoico (Aldrich, CAS RN 937-14-4). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra la suspensión blanca y se lava con 10 ml de diclorometano, obteniéndose 492 mg (86%) del compuesto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 299,983 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona



5 A una solución de 200 mg (0,7 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico en 2 ml de diclorometano se le añaden 197 mg (0,77 mmoles) del yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (producto comercial, CAS RN 14338-32-0), 0,2 ml (1,4 mmoles) de la trietilamina y 103 mg (0,77 mmoles) de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (producto comercial, CAS RN 635-46-1). Se agita la solución a temperatura ambiente 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 5,6 mg (2%) del compuesto deseado. EM (ESI): m/z = 400,2 [M+H]⁺.

Compuestos intermedios

a) ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico

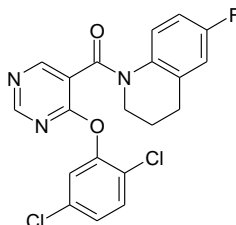
15 A una solución de 515 mg (1,64 mmoles) del 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxilato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano/agua (2/1 v/v) se le añaden 3,29 ml (3,28 mmoles) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se calienta la solución resultante por irradiación de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry) a 80°C durante 30 minutos. Se evaporan los disolventes con vacío y se extrae el residuo tres veces con acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose 385 mg (57%) del compuesto deseado en forma de polvo blanco mate. EM (ESI): m/z = 238,8 [M-H]⁻.

b) 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxilato de etilo

25 A una solución de 420 mg (2,25 mmoles) del 4-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etilo (producto comercial, CAS RN 41103-17-7) y 440 mg (2,7 mmoles) de 2,5-diclorofenol (producto comercial, CAS RN 583-78-8) en 2,5 ml de tolueno se le añaden 688 mg (5,17 mmoles) de carbonato de cesio y 168 mg (0,45 mmoles) del hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)-cobre (I) (producto comercial, CAS RN 64443-05-6). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2,5 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto reaccionante en bruto con acetato de etilo y con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (columna de gel de sílice, CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano: acetato de etilo, obteniéndose 620 mg (88%) del compuesto deseado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 313,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

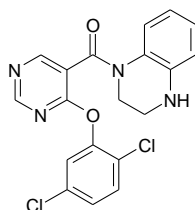
35 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(6-fluor-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona



40 A una solución de 57 mg (0,2 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (ejemplo 76, compuesto intermedio a) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 91 mg (0,24 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, producto comercial, CAS RN 148893-10-1) y 0,102 ml (0,6 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita la solución a 45°C durante 15 minutos y se le añaden 36 mg (0,22 mmoles) de la 6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (producto comercial, CAS RN 59611-52-8). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante una noche y se purifica en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 2,5 mg (3%) del compuesto deseado. EM (ESI): m/z = 418,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

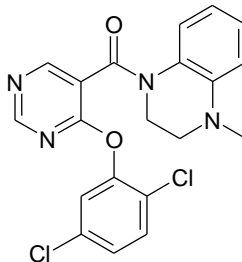
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 77, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (ejemplo 76, compuesto intermedio a) y la 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (producto comercial, CAS RN 3476-89-9). Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 16 mg (20%) del compuesto deseado. EM (ESI): m/z = 401,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

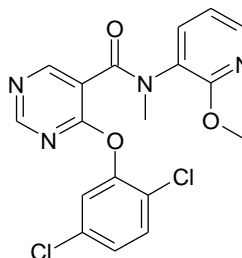
[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 77, a partir del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico y la 1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina (producto comercial, Metina, número de catálogo M-636). Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 6,5 mg (8%) del compuesto deseado. EM (ESI): m/z = 415,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

(2-metoxi-piridin-3-il)-metil-amida del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico



A una solución de 50 mg (0,17 mmoles) del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (ejemplo 76, compuesto intermedio a) en 1,5 ml de diclorometano se le añaden 0,05 ml (0,34 mmoles) de la trietilamina y 49 mg (0,19 mmoles) del yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio. Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y se le añaden 24 mg (0,19 mmoles) de la 2-metoxipiridina-3-amina (producto comercial, CAS RN 20265-38-7). Pasadas 2 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se disuelve el producto en bruto en 1 ml de N,N-dimetilformamida y 14 mg (0,35 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) y se le añaden 0,02 ml (0,35 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 horas. Se filtra la suspensión empleando un microfiltro de tipo jeringuilla y se purifica en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (que contiene un 0,05 % de ácido fórmico) (de 10:90 a 98:2), obteniéndose 28 mg (39%) del compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 405,0 [M+H]⁺.

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes

por tableta

núcleo:

compuesto de la fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg

ES 2 537 810 T3

(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
capa de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula I	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

10 Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula I	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH = 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

15 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante del agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

20 Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes.

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula I	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

25 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

ES 2 537 810 T3

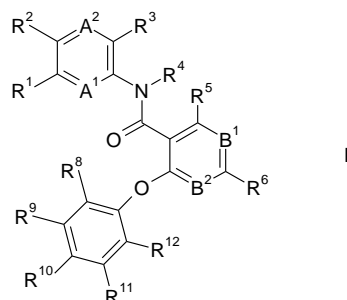
compuesto de la fórmula I	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



I

- 5 en la que:
 A^1 es CR^{13} o N;
 A^2 es CR^{14} o N;
 R^1 y R^2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-
alquilo C_{1-7} , ciano y alcoxi C_{1-7} ;
- 10 R^{13} y R^{14} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno,
halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano, alcoxi C_{1-7} , amino y (alquil C_{1-7})-sulfanilo;
- R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano,
cicloalquilo C_{3-7} , N-heterociclilo, heteroarilo de cinco eslabones, fenilo y $-NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} se
eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- 15 R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; o
 R^3 y R^4 o R^3 y R^{14} juntos son $-X-(CR^{17}R^{18})_n-$ y forman parte de un anillo; en el que
X se elige entre el grupo formado por $-CR^{19}R^{20}$, O, S, C=O y NR^{21} ;
- R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- 20 R^{19} y R^{20} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-
carbonilo, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C_{1-7} y
halógeno,
o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo u oxetanilo o juntos forman un
grupo $=CH_2$ o $=CF_2$;
- 25 R^{21} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} ;
cicloalquilo C_{3-7} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-7} , dicho cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido por
carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo;
heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-7} ,
heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} ,
carboxil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} ,
30 (alquil C_{1-7})-carboniloxi-alquilo C_{1-7} ,
(alquil C_{1-7})-sulfonilo,
fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,
fenilcarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo y
fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,
- 35 o R^{21} y R^{17} juntos son $-(CH_2)_3-$ y forman parte de un anillo, o
 R^{21} junto con un par de R^{17} y R^{18} son $-CH=CH-CH=$ y forman parte de un anillo;
- y n es el número 1, 2 ó 3;
 B^1 es N o N^+-O^- ;
 B^2 es CR^7 o N;
- 40 R^5 , R^6 y R^7 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi
 C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} y ciano;
- y R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:
hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} ,
alcoxi C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} ,
- 45 hidroxil, hidroxil-alcoxi C_{1-7} ,
hidroxil-alquilo C_{1-7} , hidroxil-alquenilo C_{3-7} , hidroxil-alquinilo C_{3-7} ,
ciano, carboxilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, aminocarbonilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alquenilo C_{2-7} , carboxil-
alquinilo C_{2-7} ,
(alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquenilo C_{2-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquinilo C_{2-7} ,
carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} , carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, carboxil-alquil C_{1-7} -
50 (alquil C_{1-7} -amino)-carbonilo,
(alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquil C_{1-7} -(alquil C_{1-7} -amino)-carbonilo,
carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonil-alquilo C_{1-7} ,
carboxil-alquil C_{1-7} -(alquil C_{1-7} -amino)-carbonil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonil-

- alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxil-alquil C₁₋₇)aminocarbonilo, aminocarbonil-alquil C₁₋₇-amino-carbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo,
- 5 fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-carbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- 10 fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, fenil-alquilo C₁₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- 15 fenil-alquinilo C₂₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroarilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- 20 heteroaril-carbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- 25 heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, en donde heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo;
- o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, siempre que se excluyan los compuestos elegidos del grupo constituido por
- 30 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-N-(2,6-dimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida, 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenoxi)-5-pirimidincarboxamida, 4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-pirimidincarboxamida, N-(4-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoretil)fenoxi]-2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxamida, N-(2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida, y
- 35 N-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5-pirimidincarboxamida.
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que A¹ es CR¹³ y A² es CR¹⁴ y en los que R¹² y R¹³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.
- 40 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que A¹ es CR¹³ y A² es N, R¹³ se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.
- 45 4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R¹ y R² se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo C₁₋₇.
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R³ y R⁴ juntos son -X-(CR¹⁷R¹⁸)_n- y forman parte de un anillo; en el que X se elige entre el grupo formado por -CR¹⁹R²⁰- y -NR²¹-;
- 50 R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R¹⁹ y R²⁰ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇ o halógeno,
- o R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo ciclopropilo u oxetanilo o juntos forman un grupo =CH₂ o =CF₂;
- 55 R²¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, dicho cicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₇,
- 60 heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carboniloxi-alquilo C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenilcarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, o R²¹ y R¹⁷ juntos son -(CH₂)₃- y forman parte de un anillo, o R²¹ junto con un par de R¹⁷ y R¹⁸ son -CH=CH-CH= y forman parte de un anillo;

5 y n es el número 1, 2 ó 3.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, en los que X es -NR²¹-, R²¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, dicho cicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido por carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y metilo y n es el número 2.

10

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, en los que X es -CH₂-, R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y metilo y n es el número 2.

15

8. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R³ y R¹⁴ juntos son -X-(CR¹⁷R¹⁸)_n- y forman parte de un anillo; en los que X es -NR²¹-, R²¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y metilo y n es el número 2.

20

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, N-heterociclilo y -NR¹⁵R¹⁶, dichos R¹⁵ y R¹⁶ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ y R⁴ es hidrógeno o metilo.

25

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que B¹ es N o N⁺-O⁻ y B² es CR⁷, dicho R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₇.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que B¹ es N y B² es N.

30

12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁵ y R⁶ son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇.

13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que por lo menos dos de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen entre el grupo formado por:

35

alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇,

alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇,

hidroxilo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alqueno C₃₋₇, hidroxilo-alquino C₃₋₇,

ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, aminocarbonilo,

carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alqueno C₂₋₇, carboxil-alquino C₂₋₇,

40

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alqueno C₂₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquino C₂₋₇,

carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,

carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇,

45

carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₇,

hidroxilo-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxilo-alquil C₁₋₇)aminocarbonilo,

aminocarbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo,

50

hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,

di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo,

fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

55

fenil-carbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno,

alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre

halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenil-alquilo C₁₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno,

alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

60

fenil-alquino C₂₋₇, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno,

alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heteroarilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno,

alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heteroaril-carbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre

65

halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 5 heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y los demás de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en los que por lo menos dos de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen entre el grupo formado por:

halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, aminocarbonilo, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

15 carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo,

hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(hidroxil-alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo,

aminocarbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo,

20 hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-amino)-carbonilo,

di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇)-metilaminocarbonilo,

fenil-aminocarbonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre

halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heteroaril-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

25 heteroaril-alquilo C₁₋₇, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

heteroaril-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos

elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y

heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₇, en donde heteroarilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por restos

30 elegidos entre halógeno, alcoxi C₁₋₇, carboxilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

y los demás de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en los que R⁸ y R¹¹ son halógeno y R⁹, R¹⁰ y R¹² son hidrógeno.

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(6,7-difluor-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,

40 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,

2-{4-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridina-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,

(4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metanosulfonil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,

(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,

45 (6-cloro-4-ciclopropil-7-fluor-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,

(6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-o-tolil-nicotinamida,

50 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,

55 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-N-metil-nicotinamida,

N-(5-cloro-2-dimetilamino-fenil)-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(4,5-difluor-2-metilamino-fenil)-N-metil-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida,

4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-piridin-3-il)-N-metil-nicotinamida,

60 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-il)-nicotinamida,

N-[4-cloro-2-(ciclopropil-metil-amino)-5-fluor-fenil]-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-N-metil-nicotinamida,

[4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,

2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo,

4-cloro-5-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-ftalato de dimetilo,

65 {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de metilo,

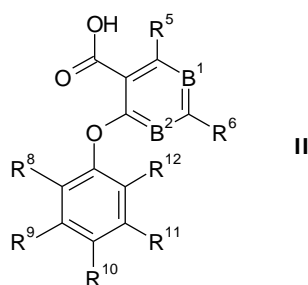
- ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acético,
 ((2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil)-metil-amino)-acetato de metilo,
 ácido ((2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil)-metil-amino)-acético,
 5 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propionato de etilo,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propiónico,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-
 10 etanosulfónico,
 ácido 2-((2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoil)-metil-amino)-
 etanosulfónico,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propano-1-
 sulfónico,
 15 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-
 benzamida,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-butírico,
 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-pirrol-
 20 2-carboxilato de metilo,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-
 pirrol-2-carboxílico,
 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoato de
 metilo,
 25 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoico,
 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-tiazol-5-
 carboxilato de etilo,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-
 tiazol-5-carboxílico,
 30 5-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-[1,3,4]tiadiazol-2-
 carboxilato de etilo,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 35 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-
 benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida,
 N-(2-carbamoil-etil)-2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzamida,
 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-heptanodioato de
 40 dimetilo,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-4-hidroximetil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-4-hidroxi-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acetato de etilo,
 45 ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-acético,
 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-2-metil-propionato de
 etilo,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-{4-[2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-metanona,
 50 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-[4-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoato de metilo,
 ácido 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoico,
 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-
 55 propionato de etilo,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-
 propiónico,
 {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acetato de
 metilo,
 60 ácido {2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-
 acético,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-
 benzamida,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-
 65 benzamida,

[2-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 [6-cloro-4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(6-fluor-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 (2-metoxi-piridin-3-il)-metil-amida del ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

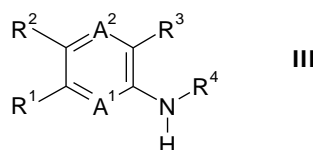
17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 (4-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 (6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(4-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 ácido {2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-acético,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-propiónico,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-
 benzamida,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-1-metil-1H-
 pirrol-2-carboxílico,
 ácido 4-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-benzoico,
 ácido 2-{2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzoilamino}-4-metil-
 tiazol-5-carboxílico,
 2,5-dicloro-4-[3-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-di-cloro-fenoxi)-6-metil-piridin-3-il]-metanona,
 ácido 3-{2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-benzoil-amino}-
 propiónico,
 2,5-dicloro-4-[5-(4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil)-2-metil-piridin-4-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-
 benzamida,
 (4-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-1-oxi-piridin-3-il]-metanona,
 [4-(2,5-dicloro-fenoxi)-pirimidin-5-il]-(4-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-metanona,
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

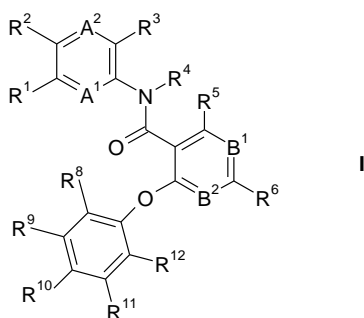
a) hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula II



en la que B¹, B² y de R⁵ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, con una amina de la fórmula III



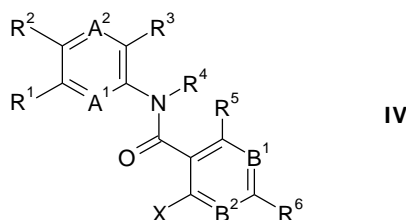
en la que A¹, A² y de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, en presencia de un reactivo de condensación en condiciones básicas, obteniéndose un compuesto de la fórmula I



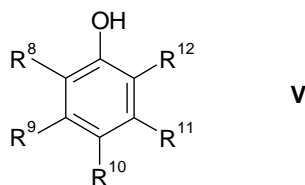
en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, se convierte el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable; o, como alternativa,

5

b) condensar un compuesto de la fórmula IV

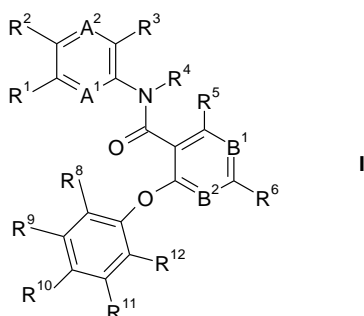


en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno o un sulfonato, con un fenol de la fórmula V



10

en la que de R⁸ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, en presencia de un fuente de cobre (I), obteniéndose un compuesto de la fórmula I



15

en la que A¹, A², B¹, B² y de R¹ a R¹² tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, se convierte el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

19. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

20. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

21. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento de diabetes de tipo 2 o diabetes gestacional, los trastornos de glucosa en ayunas, los trastornos de tolerancia de la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la restenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia o la hiperlipidemia, los trastornos de lípidos, el colesterol

25

- HDL bajo o el colesterol LDL alto, la presión sanguínea alta, la angina de pecho, las enfermedades de arteria coronaria, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados con la nutrición parenteral, en especial durante el síndrome del intestino delgado, la enfermedad del intestino irritable (IBS),
- 5 las enfermedades alérgicas, el hígado graso, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la fibrosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la colangitis esclerosante primaria (PSC), la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria (PBC), la fibrosis renal, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y el desequilibrio cognitivo.
- 10 22. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso según la reivindicación 21 para el tratamiento de diabetes, diabetes de tipo II o de la diabetes gestacional.