

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 281**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09716825 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2262766**

54 Título: **Compuestos amida, composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

29.02.2008 US 67590 P

17.04.2008 US 124531 P

19.11.2008 US 116290 P

26.02.2009 US 155905 P

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

25.01.2016

73 Titular/es:

EVOTEC AG (100.0%)

Essener Bogen 7

22419 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

WEI, ZHI-LIANG;

GOWLUGARI, SUMITHRA;

KAUB, CARL;

WANG, ZHAN;

CAO, YEYU y

KINCAID, JOHN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 557 281 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 amida, composiciones y usos de los mismos

Campo

5 Se proporcionan en el presente documento compuestos de piridilfenil amida, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. También se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para prevenir y/o tratar afecciones en mamíferos, tales como (pero no limitados a) artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, infarto de miocardio, síndromes dolorosos (agudos y crónicos o neuropáticos), trastornos degenerativos, esquizofrenia, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunitarios, y que promueven la neuroprotección, utilizando compuestos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento.

Antecedentes

Se buscan estrategias terapéuticas para el manejo eficaz del dolor y trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

15 La Solicitud de Patente Internacional, Número de Publicación WO 08/000645 desvela arilamidas sustituidas con tetrazol y compuestos relacionados que dicen ser moduladores de los receptores P2X₂ y P2X_{2/3}.

La Solicitud de Patente Internacional, Número de Publicación WO 08/055840 desvela arilamidas sustituidas con tiazol y oxazol y compuestos relacionados que dicen ser moduladores de los receptores P2X₂ y P2X_{2/3}.

Los documentos US 2007049609, US 2007049610, US 2007049758, y US 2007049534 describen ciertas diaminopiridinas como moduladores de P2X₃ y P2X_{2/3}.

20 El documento US 2007037974 describe inhibidores heterocíclicos de P2X₃ útiles para tratar el dolor, trastornos genito-uritarios, gastrointestinales y respiratorios.

25 El documento WO 06/119504 describe compuestos heterocíclicos fusionados como moduladores de P2X₂ y P2X_{2/3} para su uso en el tratamiento de varias enfermedades. El documento WO 04/56774 describe ciertos análogos sustituidos de arilamida de ácido bifenil-4-carboxílico que tienen una posible aplicación como moduladores de receptores.

El documento WO 08/119773 describe derivados de amida como inhibidores de las aspartilo proteasas y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO 05/065195 describe ciertas fenilamidas y piridilamidas como inhibidores de β-secretasa.

30 El documento WO 02/070469 describe ciertas sulfonilalquilcarboxamidas sustituidas como inhibidores selectivos de pde3b.

El documento WO 04/039753 describe ciertos ácidos benzoicos y compuestos relacionados como antagonistas del receptor EP1 para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

35 También, el documento WO 03/104230 describe ciertos derivados bicíclicos de pirimidina, y la Solicitud publicada de EE. UU. Serie N° 20030092908 y el documento WO 02/087513 describen inhibidores heterocíclicos PDE7 fusionados.

40 Las Patentes de EE. UU. N^{os} 3.424.760 y 3.424.761 describen ambas una serie de 3-ureidopirrolidinas que se dice que presentan actividades analgésicas, sobre el sistema nervioso central, y psicofarmacológicas. Estas patentes desvelan específicamente los compuestos 1-(1-fenil-3-pirrolidinil) -3-fenil urea y 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-(4-metoxifenil) urea, respectivamente. Las solicitudes de Patente Internacional, Publicaciones Números WO 01/62737 y WO 00/69849 desvelan un serie de derivados del pirazol que se ha establecido que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con el receptor NPY subtipo Y5, tales como la obesidad. El documento WO 01/62737 desvela específicamente el compuesto 5-amino-N-isoquinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida. El documento WO 00/69849 desvela específicamente los compuestos 5-metil-N-quinolin-8-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-7-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, Nisoquinolin-5-il-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-clorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1 H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-1-(3-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-fuorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(2-chloro-5-trifluorometilfenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(3-metilisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluoro metil)fenil]-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

La solicitud de Patente de Alemania Número 2502588 describe una serie de derivados de piperazina. Esta solicitud

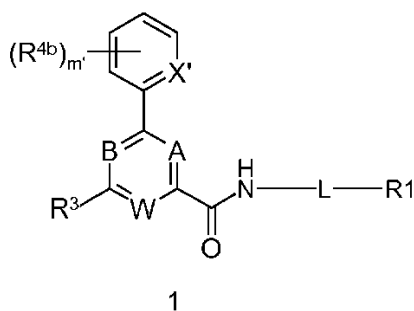
desvela específicamente el compuesto N-[3-[2-(dietilamino) etil]-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-7-quinolinil]-4-fenil-1-piperazinecarboxamida.

Sumario

5 Se proporcionan en el presente documento compuestos de piridilfenil amida, y composiciones de los mismos, que tienen potencia y selectividad en la prevención y tratamiento de afecciones que se han asociado con trastornos neurológicos e inflamatorios y disfunciones.

10 En particular, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos que se proporcionan son útiles para tratar, prevenir o mejorar varias afecciones en mamíferos tales como, pero no limitadas a, dolor de varios orígenes o etiologías, por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, dolor dental o de cabeza (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea por tensión). En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos que se proporcionan son útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio y la hiperalgesia y alodinia asociadas. En algunas realizaciones, los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los procedimientos que se proporcionan son útiles para el tratamiento del dolor neuropático y la hiperalgesia y alodinia asociadas (por ejemplo, neuralgia herpética o del trigémino, neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido simpáticamente y síndrome de desafiencia tal como la avulsión del plexo braquial). En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos que se proporcionan son útiles como agentes antiinflamatorios para el tratamiento de artritis, y como agentes para tratar la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, infarto de miocardio, trastornos neurodegenerativos, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunitarios, trastornos renales, obesidad, trastornos alimentarios, cáncer, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, depresión, ansiedad, tensión sanguínea, y trastornos lipídicos.

20 Por consiguiente, en un aspecto, los compuestos son con la condición de que tengan la fórmula 1:



en la que

25 cada uno de A, B y W se seleccionan independientemente entre CR⁴;
 X' es N;
 L es -C(R^{2a}R^{2b})-;
 R¹ se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, hidroxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄ de 4-7 miembros;
 cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi-alquilo C₁-C₄;
 30 R³ es OR^{3a}, CN, COR^{3a}, COOR^{3a}, SOR^{3a}, CONR^{3a}R^{3b}, SONR^{3a}R^{3b} o SO₂NR^{3a}R^{3b};
 R^{3a} es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R^{3b} es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; o R^{3a} y R^{3b} se unen juntos para formar un anillo cicloheteroalquilo de 3-7 átomos;
 35 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, nitro y tiol;
 cada R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alcocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxi, nitro y tiol;

y el subíndice m' se selecciona entre 0-4;

con la condición de que

- i) cuando R³ es CO₂Me o OR^{3a}; entonces R¹ sea distinto de fenilo sin sustituir; y
 ii) cuando R¹ es heterocicloalquilmetilo de 5-6 miembros, y R³ es CO₂Me; entonces R^{4b} sea distinto de Cl o 4-F;
 o una sal, N-óxido, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los
 mismos, en los que "sustituido" se refiere a sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

halógeno, -R⁶⁸, -O⁻, =O, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -S-, =S, -NR⁶⁸R⁶⁹, =NR⁶⁸, -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, SCN, -NO, -NO₂,
 =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁸, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁸, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁸)(O⁻), -
 OP(O)(OR⁶⁸)(OR⁶⁹), -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁸, -NR⁷⁰C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -
 NR⁷⁰C(S)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷¹C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹ y -C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹;

en la que cada R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ son independientemente:

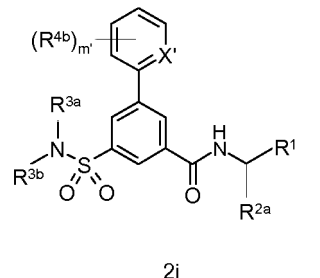
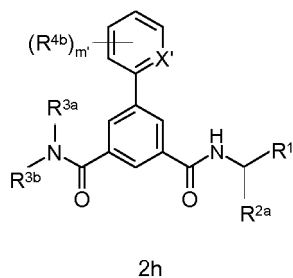
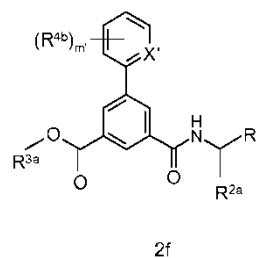
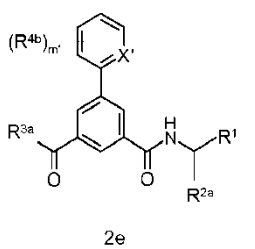
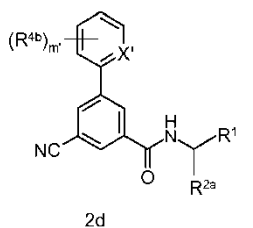
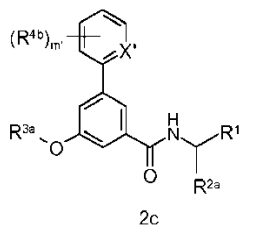
- hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo; o
- alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o
- arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, cada uno de A, B y W es CH.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, L se selecciona entre -CH₂-, -CHMe-, -CMe₂-, -CH(CH₂OH)- y -CH(CH₂CH₂OH)-.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, L se selecciona entre -CH₂- y -CHMe-.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 2c, 2d, 2e, 2f, 2h o 2i:



en las que

X', R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b} y m' son como en formula 1; y R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH.

o una sal, solvato, N-óxido, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan comprenden una piridilfenil amida proporcionada en el presente documento, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

- 5 Se entenderá que los compuestos proporcionados en el presente documento, útiles en las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento, pueden ser farmacéuticamente aceptables como se preparan y usan.

10 En otro aspecto, los compuestos para su uso en los procedimientos se proporcionan para prevenir, tratar o mejorar una afección de entre las que se han enumerado en el presente documento, y particularmente, tal afección que se puede asociar con, por ejemplo, artritis, asma, infarto de miocardio, trastornos lipídicos, trastornos cognitivos, ansiedad, esquizofrenia, depresión, disfunciones de la memoria, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunitarios, cuyo procedimiento comprende la administración a un mamífero que tiene necesidad de los mismos de una cantidad de uno o más de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, o una composición farmacéutica de los mismos, eficaz para prevenir, tratar o mejorar la afección.

15 En otro aspecto más, los compuestos para su uso en los procedimientos se proporcionan para prevenir, tratar o mejorar una afección que da lugar a respuestas dolorosas que se relacionan con desequilibrios en el mantenimiento de la actividad básica de los nervios sensoriales en un mamífero. Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se utilizan como analgésicos para el tratamiento del dolor de varios orígenes o etiologías, por ejemplo, dolor agudo, dolor inflamatorio (tal como el dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoide); varios síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome de Guillain Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor de post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía del VIH, y neuropatías inducidas por quimioterapia y otras iatrogénicas); dolor visceral (tal como el que se asocia con la enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y varios trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y dolor de cabeza (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea por tensión).

20 En un aspecto, los compuestos para su uso en los procedimientos se proporcionan para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo en un mamífero. Una enfermedad o trastorno neurodegenerativo puede ser, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o que dan como resultado neuroinflamación tal como, por ejemplo, encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente tales como, por ejemplo, manía depresiva, trastorno bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos convulsivos; disfunción de próstata, vejiga e intestino grueso tales como, por ejemplo, incontinencia urinaria, dificultad urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de vías aéreas tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de vías aéreas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados o dan como resultado inflamación tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, varias enfermedades y trastornos autoinmunitarios; picor/prurito tales como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; y trastornos renales. Típicamente los procedimientos comprenden la administración de una cantidad eficaz, preventiva o terapéutica de la afección de uno o más de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, o una composición farmacéutica de los mismos, a un mamífero que lo necesite.

35 Además de los compuestos para su uso en los procedimientos de tratamiento expuestos anteriormente, la presente invención se extiende al uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la preparación de medicamentos, o como medicamentos que se pueden administrar para tales tratamientos, así como a tales compuestos para los tratamientos que se desvelan y especifican.

40 En aspectos adicionales, los procedimientos se proporcionan para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento, con protocolos sintéticos representativos y rutas que se describen posteriormente. En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para fabricar compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula 1 por síntesis asimétrica. En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para fabricar compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula 1 por resolución quirál.

Otros objetivos y ventajas serán aparentes para el experto en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

55 **Definiciones**

Los siguientes términos pretenden tener los significados presentados con los mismos a continuación y son útiles en el entendimiento de la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. También ha de apreciarse que cuando se describen en el presente documento cualquiera de los restos definidos a continuación pueden estar sustituidos con una diversidad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichos restos sustituidos dentro de su alcance como se expone a continuación. A menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" se va a definir como se expone a continuación. Debe apreciarse adicionalmente que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.

Los artículos "un" y "una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" se refiere a un análogo o más de un análogo.

"Acilo" o "Alcanoilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilmetilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. Los grupos "acilo" ejemplares son $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4.

"Acilo sustituido" o "Alcanoilo sustituido" se refiere a un radical $-C(O)R^{21}$, en el que R^{21} es independientemente

- alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o
- cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

"Acilamino" se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, en el que R^{22} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo y R^{23} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, como se define en el presente documento. Los "acilamino" ejemplares incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos "acilamino" ejemplares particulares son $-NR^{24}C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4, y cada R^{24} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8 .

"Acilamino sustituido" se refiere a un radical $-NR^{25}C(O)R^{26}$, en el que:

- R^{25} es independientemente
 - H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o
 - cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo; y
- R^{26} es independientemente
 - H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o
 - cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo;
- con la condición de que al menos uno de R^{25} y R^{26} sea distinto de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical $-OC(O)R^{27}$, en el que R^{27} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilmetilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. Los grupos "acilo" ejemplares son $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4.

"Aciloxi sustituido" se refiere a un radical $-OC(O)R^{28}$, en el que R^{28} es independientemente

- alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o
- cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

5 "Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁹ donde R²⁹ es alquilo C₁-C₈. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi adicionalmente particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

10 "Alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más de los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionados entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C₆-C₁₀, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Los grupos "alcoxi sustituido" 15 ejemplares son -O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -O-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. Los grupos "alcoxi sustituido" ejemplares particulares son OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-ciclopropilo, OCH₂CH₂OH y OCH₂CH₂NMe₂.

20 "Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR³⁰ donde R³⁰ representa un alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros, aralquilo, o heteroarilalquilo de 5-10 miembros como se define en el presente documento. Los grupos "alcoxycarbonilo" ejemplares son C(O)O-alquilo C₁-C₈, -C(O)O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -C(O)O-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 1 a 4.

"Alcoxycarbonilo sustituido" se refiere a un radical -C(O)-OR³¹ donde R³¹ representa:

- alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, o heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros, cada uno de cuales está sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; o
- aralquilo C₆-C₁₀, o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

"Arlloxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR³² donde R³² representa un arilo C₆-C₁₀, como se define en el presente documento. El grupo "arilloxycarbonilo" ejemplares es -C(O)O-(arilo C₆-C₁₀).

"Arlloxycarbonilo sustituido" se refiere a un radical -C(O)-OR³³ donde R³³ representa

- arilo C₆-C₁₀, sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

"Heteroarilloxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR³⁴ donde R³⁴ representa un heteroarilo de 5-10 miembros, como se define en el presente documento. Un grupo "arilloxycarbonilo" ejemplar es -C(O)O-(heteroarilo de 5-10 miembros).

40 "Heteroarilloxycarbonilo sustituido" se refiere a un radical -C(O)-OR³⁵ donde R³⁵ representa:

- heteroarilo de 5-10 miembros, sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

45 "Alcoxycarbonilamino" se refiere al grupo -NR³⁶C(O)OR³⁷, donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo como se define en el presente documento, y R³⁷ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo como se define en el presente documento.

50 "Alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Un alquilo particular tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Más particular es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo adicionalmente particular tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos de cadena lineal ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo o butilo, están unidos a una cadena alquilo lineal, los grupos de cadena ramificada ejemplares incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo e isoamilo.

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más de los

grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi (-O-acilo o -OC(O)R²⁰), alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino (-NR"-alcoxicarbonilo o -NH-C(O)-OR²⁷), amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido o -C(O)-NR"₂), aminocarbonilamino (-NR"-C(O)-NR"₂), aminocarboniloxi (-O-C(O)-NR"₂), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. En una realización particular "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido con halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR"SO₂R", -SO₂NR"R", -C(O)R", -C(O)OR", -OC(O)R", -NR"C(O)R", -C(O)NR"R", -NR"R" o -(CR"R")_mOR"; en los que cada R" se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. Cada uno de R" y R"" representa independientemente H o alquilo C₁-C₈.

"Alquilenilo" se refiere a grupos del radical alqueno saturado divalente que tienen de 1 a 11 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra por grupos tales como as metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

"Alquilenilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquilenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-.

"Alquenilo" se refiere a grupo hidrocarbilo monovalente olefinicamente insaturado que tiene preferiblemente de 2 a 11 átomos de carbono, particularmente, de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada y que tiene al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (-CH=CH₂), *n*-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo (-C(CH₃)=CH₂), vinilo y vinilo sustituido, y similares.

"Alquenilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-.

"Alquenileno" se refiere a grupos hidrocarbilo divalente olefinicamente insaturado que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término se ilustra por grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH=CHCH₂- y -C(CH₃)=CH- y -CH=C(CH₃)-) y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo acetilénica o alquínicamente insaturados que tienen particularmente de 2 a 11 átomos de carbono, y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación alquinilo. Los ejemplos no limitantes particulares de grupos alquinilo incluyen acetilénico, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Alquinilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquinilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más de los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere al grupo -N(R³⁸)₂ donde cada R³⁸ se selecciona independientemente entre:

- hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o cicloalquilo C₃-C₁₀; o

- alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o
 - -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) o -(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros) en los que t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo; o
 - ambos grupos R³⁸ se unen para formar un grupo alquileno.
- 5
- Cuando ambos grupos R³⁸ son hidrógeno, -N(R³⁸)₂ es un grupo amino. Los grupos "amino sustituido" ejemplares son -NR³⁹-alquilo C₁-C₈, -NR³⁹-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -NR³⁹-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -NR³⁹-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4, cada R³⁹ representa independientemente H o alquilo C₁-C₈; y cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido por halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. para evitar dudas, el término "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define a continuación.
- 10
- 15

"Alquilamino" se refiere al grupo -NHR⁴⁰, en el que R⁴⁰ es alquilo C₁-C₈.

"Alquilamino sustituido" se refiere al grupo -NHR⁴¹, en el que R⁴¹ es alquilo C₁-C₈; y el grupo alquilo está sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

20

"Alquilarilamino" se refiere al grupo -NR⁴²R⁴³, en el que R⁴² es arilo y R⁴³ es alquilo C₁-C₈.

"Alquilarilamino sustituido" se refiere al grupo -NR⁴⁴R⁴⁵, en el que R⁴⁴ es arilo y R⁴⁵ es alquilo C₁-C₈; y el grupo alquilo está sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, ciano, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

25

"Arlamino" se refiere a un radical -NHR⁴⁶ donde R⁴⁶ se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros como se define en el presente documento.

30

"Arlamino sustituido" se refiere al grupo -NHR⁴⁷, en el que R⁴⁷ se selecciona independientemente entre arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; y cualquier grupo arilo o heteroarilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, ciano, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

35

"Dialquilamino" se refiere al grupo -NR⁴⁸R⁴⁹, en el que cada uno de R⁴⁸ y R⁴⁹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₈.

"Dialquilamino sustituido" se refiere al grupo -NR⁵⁰R⁵¹, en el que cada uno de R⁵⁰ y R⁵¹ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₈; y al menos uno de los grupos alquilo está independientemente sustituido con halo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

40

"Diarilamino" se refiere al grupo -NR⁵²R⁵³, en el que cada uno de R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente entre arilo C₆-C₁₀.

45

"Aminosulfonilo" o "Sulfonamida" se refiere al radical -S(O₂)NH₂.

"Aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida sustituida" se refiere a un radical tal como -S(O₂)N(R⁵⁴)₂ en el que cada R⁵⁴ se selecciona independientemente entre:

- H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o
 - alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o
 - cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo;
- 50

- con la condición de que al menos un R^{54} sea distinto de H.

Los grupos "aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida sustituida" ejemplares son $-S(O_2)N(R^{55})$ -alquilo C_1-C_8 , $-S(O_2)N(R^{55})-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-S(O_2)N(R^{55})-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S(O_2)N(R^{55})-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-S(O_2)N(R^{55})-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4; cada R^{55} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8 ; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

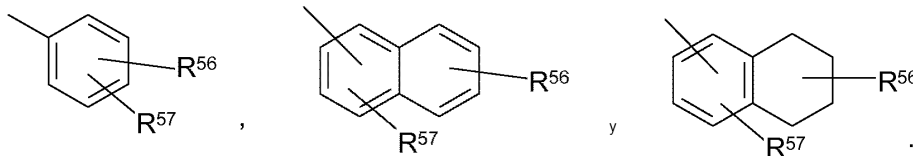
"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo, como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo o arilalquilo particulares son grupos alquilo sustituidos con un grupo arilo.

"Aralquilo sustituido" o "arilalquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo; y al menos uno de los grupos arilo presentes, puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, ciano, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

"Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático de partida. En particular, arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, mono-cíclico o policíclico que incluye de 5 a 12 miembros en el anillo, más normalmente de 6 a 10. Cuando el grupo arilo es un sistema anular monocíclico, contiene preferiblemente 6 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acenaftrileno, acenaftrileno, acenaftrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

"Ariilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, particularmente 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente. Particularmente, "ariilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 y amino.

Los ejemplos de ariilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



En estas fórmulas uno de R^{56} y R^{57} puede ser hidrógeno y al menos uno de R^{56} y R^{57} se selecciona cada uno independientemente entre alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alcanóilo, alcoxi C_1-C_8 , heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$, $NR^{58}SO_2R^{59}$, COO alquilo, COO arilo, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alquilo, SO alquilo, SO_2 alquilo, Sarilo, SO arilo, SO_2 arilo; o R^{56} y R^{57} pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo N, O o S. R^{60} y R^{61} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , C_1-C_4 haloalquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros.

"Ariilo condensado" se refiere a un arilo que tiene dos de sus carbonos en el anillo en común con un segundo anillo arilo o con un anillo alifático.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical $-O$ -alquilarilo donde alquilarilo es como se define en el presente documento.

"Ariilalquilo sustituido" se refiere a un radical $-O$ -alquilarilo donde alquilarilo es como se define en el presente documento; y cualquier grupo arilo presente, puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, ciano, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

"Azido" se refiere al radical $-N_3$.

"Carbamoilo o amido" se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

"Carbamoilo sustituido o amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en el que cada R^{62} es

independientemente

- H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o
 - alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o
- 5 • cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo;

con la condición de que al menos un R⁶² sea distinto de H.

- 10 • Los grupos "Carbamoilo sustituido" ejemplares son -C(O)NR⁶⁴-alquilo C₁-C₈, -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4, cada R⁶⁴ representa independientemente H o alquilo C₁-C₈ y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

15 "Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo.

20 "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más de los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

25 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

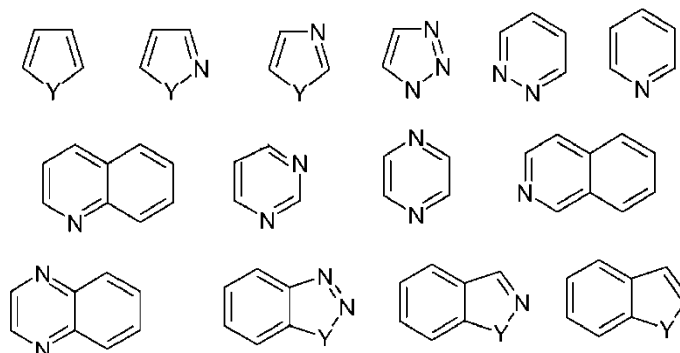
30 "Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo que se han descrito anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalqueno, por ejemplo cicloheteroalqueno, y similares, que tienen de 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

35 "Heteroarilo" se refiere a una estructura anular aromática, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos y de 5 a 12 miembros en el anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos condensados de cinco y seis miembros o dos anillos condensados de seis miembros o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más normalmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

40 Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o básicamente no básicos, como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor de cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros condensado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros condensado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos condensados de seis miembros incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

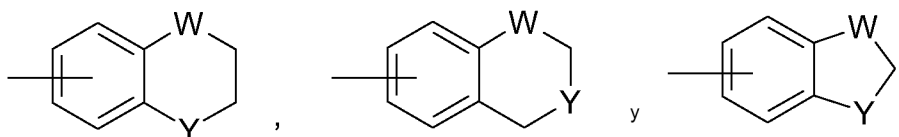
55

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



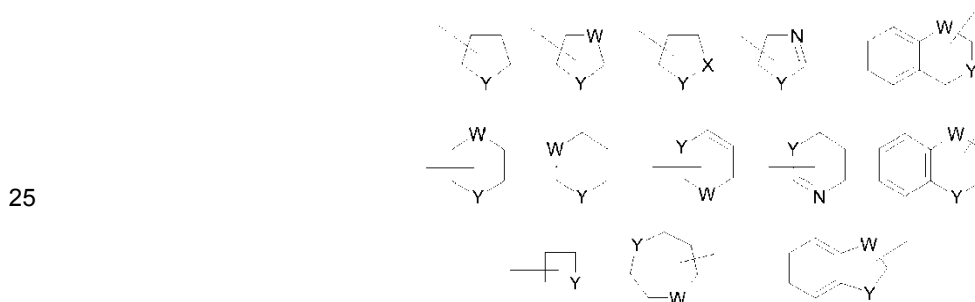
- 5 en los que cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de arilo representativo que tienen heteroátomos que contienen una sustitución incluyen los siguientes:



- 10 en los que cada W se selecciona entre C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros.

Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático heterocíclico estable de 4-10 miembros y/o incluyendo anillos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, condensados al mismo. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y necesitar únicamente incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Aún los ejemplos adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquil piperidinas tales como N-metil piperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



- 25 en los que cada W se selecciona entre CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O y S; y cada Y se selecciona entre NR⁶⁷, O y S; y R⁶⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterocicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos de sustitución incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados lactama y urea.

- 35 "Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente cada uno con el mismo o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 5 • halógeno, -R⁶⁸, -O⁻, =O, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -S⁻, =S, -NR⁶⁸R⁶⁹, =NR⁶⁸, -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁸, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁸, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁸)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁸)(OR⁶⁹), -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁸, -NR⁷⁰C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷⁰C(S)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷¹C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹ y -C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹;
- en los que cada R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ son independientemente:
- 10 • hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo; o
- alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o
- arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

15 En una realización particular, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o más sustituyentes, particularmente con 1 a 3 sustituyentes, en particular con un grupo de sustituyentes.

- En una realización particular adicional el grupo o grupos de sustituyentes se seleccionan entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR⁷²SO₂R⁷³, -SO₂NR⁷³R⁷², -C(O)R⁷³, -C(O)OR⁷³, -OC(O)R⁷³, -NR⁷²C(O)R⁷³, -C(O)NR⁷³R⁷², -NR⁷³R⁷², -(CR⁷²R⁷²)_mOR⁷², en los que, cada R⁷³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4; y
- 20 • cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido por halo o hidroxilo; y
- cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. Cada R" representa independientemente H o alquilo C₁-C₆.

25 "Sulfanilo sustituido" se refiere al grupo -SR⁷⁴, en el que R⁷⁴ se selecciona entre:

- alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- 30 • alquilo C₁-C₈ sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; o
- cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

Los grupos "sulfanilo sustituido" ejemplares son -S-(alquilo C₁-C₈) y -S-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -S-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -S-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -S-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. El término "sulfanilo sustituido" incluye los grupos "alquilsulfanilo" o "alquiltio", "alquiltio sustituido" o "alquilsulfanilo sustituido", "cicloalquilsulfanilo" o "cicloalquiltio", "cicloalquilsulfanilo sustituido" o "cicloalquiltio sustituido", "arilsulfanilo" o "ariltio" y "heteroarilsulfanilo" o "heteroariltio" como se definen a continuación.

40 "Alquiltio" o "Alquilsulfanilo" se refiere a un radical -SR⁷⁵ donde R⁷⁵ es un grupo alquilo C₁-C₈ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

"Alquiltio sustituido" o "alquilsulfanilo sustituido" se refiere al grupo -SR⁷⁶ donde R⁷⁶ es un alquilo C₁-C₈, sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

45 "Cicloalquiltio" o "Cicloalquilsulfanilo" se refiere a un radical -SR⁷⁷ donde R⁷⁷ es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, ciclopropiltio, ciclohexiltio y ciclopentiltio.

"Cicloalquiltio sustituido" o "cicloalquilsulfanilo sustituido" se refiere al grupo -SR⁷⁸ donde R⁷⁸ es un cicloalquilo C₃-C₁₀, sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

50 "Ariltio" o "Arilsulfanilo" se refiere a un radical -SR⁷⁹ donde R⁷⁹ es un grupo arilo C₆-C₁₀ como se define en el presente documento.

"Heteroariltio" o "Heteroarilsulfanilo" se refiere a un radical -SR⁸⁰ donde R⁸⁰ es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros como se define en el presente documento.

"Sulfanilo sustituido" se refiere al grupo -S(O)R⁸¹, en el que R⁸¹ se selecciona entre:

- alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- alquilo C₁-C₈ sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; o
- cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

Los grupos "sulfínico sustituido" ejemplares son -S(O)-(alquilo C₁-C₈) y -S(O)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -S(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -S(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -S(O)-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. El término sulfínico sustituido incluye los grupos "alquilsulfínico", "alquilsulfínico sustituido", "cicloalquilsulfínico", "cicloalquilsulfínico sustituido", "arilsulfínico" y "heteroarilsulfínico" como se define en el presente documento.

"Alquilsulfínico" se refiere a un radical -S(O)R⁸² donde R⁸² es un alquilo grupo C₁-C₈ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilsulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico y butilsulfínico.

"Alquilsulfínico sustituido" se refiere a un radical -S(O)R⁸³ donde R⁸³ es un grupo alquilo C₁-C₈ como se define en el presente documento. Sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

"Cicloalquilsulfínico" se refiere a un radical -S(O)R⁸⁴ donde R⁸⁴ es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilsulfínico, ciclohexilsulfínico y ciclopentilsulfínico. Los grupos "cicloalquilsulfínico" ejemplares son S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀.

"Cicloalquilsulfínico sustituido" se refiere al grupo -S(O)R⁸⁵ donde R⁸⁵ es un cicloalquilo C₃-C₁₀, sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

"Arilsulfínico" se refiere a un radical -S(O)R⁸⁶ donde R⁸⁶ es un grupo arilo C₆-C₁₀ como se define en el presente documento.

"Heteroarilsulfínico" se refiere a un radical -S(O)R⁸⁷ donde R⁸⁷ es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros como se define en el presente documento.

"Sulfínico sustituido" se refiere al grupo -S(O)₂R⁸⁸, en el que R⁸⁸ se selecciona entre:

- alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
- alquilo C₁-C₈ sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; o
- cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

Los grupos "sulfónico sustituido" ejemplares son -S(O)₂-(alquilo C₁-C₈) y -S(O)₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -S(O)₂-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S(O)₂-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -S(O)₂-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -S(O)₂-(CH₂)_t(heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. El término sulfónico sustituido incluye los grupos alquilsulfónico, alquilsulfónico sustituido, cicloalquilsulfónico, cicloalquilsulfónico sustituido, arilsulfónico y heteroarilsulfónico.

"Alquilsulfónico" se refiere a un radical -S(O)₂R⁸⁹ donde R⁸⁹ es un grupo alquilo C₁-C₈ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilsulfónico, etilsulfónico, propilsulfónico y butilsulfónico.

"Alquilsulfónico sustituido" se refiere a un radical -S(O)₂R⁹⁰ donde R⁹⁰ es un grupo alquilo C₁-C₈ como se define en el presente documento, sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

"Cicloalquilsulfónico" se refiere a un radical -S(O)₂R⁹¹ donde R⁹¹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilsulfónico, ciclohexilsulfónico y ciclopentilsulfónico.

"Cicloalquilsulfónico sustituido" se refiere al grupo -S(O)₂R⁹² donde R⁹² es un cicloalquilo C₃-C₁₀, sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo.

"Arilsulfónico" se refiere a un radical -S(O)₂R⁹³ donde R⁹³ es un grupo arilo C₆-C₁₀ como se define en el presente

documento.

"Heteroarilsulfonilo" se refiere a un radical $-S(O)_2R^{94}$ donde R^{94} es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros como se define en el presente documento.

"Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical tal como $-SO_3H$.

5 "Sulfo sustituido" o "éster del ácido sulfónico" se refiere al grupo $-S(O)_2OR^{95}$, en el que R^{95} se selecciona entre:

- alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o
 - alquilo C_1-C_8 sustituido con halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; o
 - cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o
- 10 heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

Los grupos "sulfo sustituido" o "éster del ácido sulfónico" ejemplares son $-S(O)_2O$ -(alquilo C_1-C_8) y $-S(O)_2O$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-S(O)_2O-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-S(O)_2O-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S(O)_2O-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-S(O)_2O-(CH_2)_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede estar sustituido por

15 alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

"Tiol" se refiere al grupo $-SH$.

20 "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{96}C(O)NR^{96}R^{96}$ donde cada R^{96} es independientemente hidrógeno alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo, como se define en el presente documento; o donde dos grupos R^{96} , cuando se unen al mismo N, se unen para formar un grupo alquilenilo.

25 "Bicicloarilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular bicicloaromático precursor. Los grupos bicicloarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de indano, indeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, y similares. Particularmente, un grupo arilo comprende de 8 a 11 átomos de carbono.

30 "Bicicloheteroarilo" se refiere a un grupo bicicloheteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema anular bicicloheteroaromático precursor. Los grupos bicicloheteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de benzofurano, bencimidazol, benzindazol, benzodioxano, cromeno, cromano, cinnolina, ftalazina, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoxazol, naftiridina, benzoxadiazol, pteridina, purina, benzopirano, benzpirazina, piridopirimidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzomorfolano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, y similares. Preferiblemente, el grupo bicicloheteroarilo está entre

35 bicicloheteroarilo de 9-11 miembros, siendo particularmente preferente heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos bicicloheteroarilo particulares son aquellos obtenidos a partir de benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzoxazol y benzodioxano.

40 "Los compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos como se han descrito anteriormente en el presente documento, en particular los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas en el presente documento enumeradas y/o descritas, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. De forma análoga, la referencia a intermedios, ya se reivindicquen o no, pretende incluir sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

45 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical en el que un grupo cicloalquilo está sustituido por un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo, y similares.

50 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical en el que un grupo heterocicloalquilo está sustituido por un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo. Los grupos heterocicloalquilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo, y similares.

55 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono y que tienen un único anillo cíclico individual o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados y puenteados y que tienen al menos uno y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares individuales, tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo, y similares.

"Cicloalqueno sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-.

"Cicloalqueno condensado" se refiere a un cicloalqueno que tiene dos de sus átomos de carbono en el anillo en común con un segundo anillo alifático o aromático y que tiene su insaturación olefínica situada para impartir aromaticidad al anillo cicloalqueno.

"Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o sin sustituir.

"Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o sin sustituir.

"Etilino" se refiere a -(C=C)-.

Grupo "donante de enlace hidrógeno" se refiere a un grupo que contiene funcionalidad O-H o N-H. Los ejemplos de grupos "donante de enlace hidrógeno" incluyen -OH, -NH₂ y -NH-R⁹⁷ y en el que R⁹⁷ es alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

"Dihidroxifosforilo" se refiere al radical -PO(OH)₂.

"Dihidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un radical dihidroxifosforilo en el que uno o ambos de los grupos hidroxilo están sustituidos. Los sustituyentes adecuados se describen en detalle a continuación.

"Aminohidroxifosforilo" se refiere al radical -PO(OH)NH₂.

"Aminohidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un aminohidroxifosforilo en el que el grupo amino está sustituido con uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados se describen en detalle a continuación. En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo también puede estar sustituido.

Grupo "heterocicloalquilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolona, imidazolidinona, 2-pirazolona, pirazolidina, piperazina, y N-alquilo piperazinas tales como N-metil piperazina. Particular ejemplos incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable químicamente posible, ya sea aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente posible y estable.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno estatal o la agencia correspondiente en países distintos de Estados Unidos, o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra Farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del precursor. En particular, dichas sales son no tóxicas y pueden ser sales de adición de ácidos y sales de adición de bases inorgánicas u orgánicas. Específicamente, dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el precursor se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o coordinadas con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-

- metilglucamina y similares. Las sales incluyen adicionalmente, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un catión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ilustran por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares.
- 5 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.
- 10 "Solvato" se refiere a formas del compuesto que se asocian con un disolvente, habitualmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético, y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo en forma cristalina y se pueden solvatar o hidratar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tal como los hidratos, y además incluyen tanto solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en el entramado cristalino del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto la fase en solución como los solvatos que se pueden aislar. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.
- 15 "Sujeto" incluye los seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan de manera intercambiable en el presente documento.
- 20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del sujeto que se va a tratar.
- 25 "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, la causa de al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad) que no se ha desarrollado en un sujeto, que no se ha expuesto a un agente causante de la enfermedad, o que está predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad.
- 30 El término "profilaxis" se refiere a "prevención", y se refiere a una medida o procedimiento con el fin de prevenir más que para tratar o curar una enfermedad. Ejemplos no limitantes de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados con riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a inmovilización; y la administración de un agente anti-malaria tal como cloroquina, antes de visitar una región geográfica donde la malaria es endémica o donde el riesgo de contraer la malaria es alto.
- 35 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, deteniendo la enfermedad o reduciendo la manifestación, extensión o gravedad de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una realización más "tratar" o "tratamiento" se refiere a ralentizar la progresión de la enfermedad.
- 40 "Los compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de la Fórmula o Fórmulas, como se han descrito anteriormente, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. De forma análoga, la referencia a intermedios, ya se reivindicuen o no, pretende incluir sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita.
- 45 Cuando los intervalos se refieren en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitación, a alquilo C₁-C₈, el citar un intervalo debería considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.
- Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácido como en sus formas de derivado de ácido, pero en la forma sensible al ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).
- 50 Como se usa en este documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (²H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se hace dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de manera que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, cualquier carbono puede ser ¹³C, o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N, y que la presencia y la colocación de dichos átomos puede determinarse dentro de la experiencia en la técnica. De forma análoga, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el
- 55

caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y medios preparados de detección. Además, los compuestos pueden prepararse que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, radioactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la invención.

También ha de apreciarse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de ningún otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superpuestas entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupo diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro y se describe por las normas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o mediante la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

"Tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y los electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de π electrones y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con un ácido o base. Otro ejemplo de tautomería es la forma aci y nitro de fenilnitrometano, que se forman asimismo por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser pertinentes para conseguir la reactividad química óptica y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Como se usa en este documento, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y, por lo tanto, está en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" representa que el compuesto comprende más del 75 % en peso, más del 80 % en peso, más del 85 % en peso, más del 90 % en peso, más del 91 % en peso, más del 92 % en peso, más del 93 % en peso, más del 94 % en peso, más del 95 % en peso, más del 96 % en peso, más del 97 % en peso, más del 98 % en peso, más del 98,5 % en peso, más del 99 % en peso, más del 99,2 % en peso, más del 99,5 % en peso, más del 99,6 % en peso, más del 99,7 % en peso, más del 99,8 % en peso o más del 99,9 % en peso, del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "compuesto R enantioméricamente puro" se refiere a al menos aproximadamente el 80 % en peso del compuesto R y como mucho aproximadamente el 20 % en peso del compuesto S, al menos aproximadamente el 90 % en peso del compuesto R y como mucho aproximadamente el 10 % en peso del compuesto S, al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto R y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del compuesto S, al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto R y como mucho aproximadamente el 1 % en peso del compuesto S, al menos aproximadamente el 99,9 % en peso del compuesto R o como mucho aproximadamente el 0,1 % en peso del compuesto S. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "compuesto S enantioméricamente puro" o "compuesto S" se refiere a al menos aproximadamente el 80 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 20 % en peso del compuesto R, al menos aproximadamente el 90 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 10 % en peso del compuesto R, al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del compuesto R, al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 1 % en peso del compuesto R o al menos aproximadamente el 99,9 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 0,1 % en peso del compuesto R. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en el presente documento, un compuesto enantioméricamente puro o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente con otros principios activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90 % de excipiente y aproximadamente el 10 % del compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en

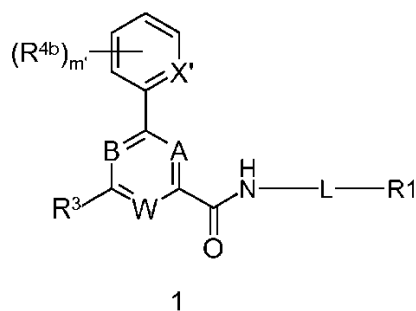
dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto R y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del compuesto S, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90 % de excipiente y aproximadamente el 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto enantioméricamente puro en dichas composiciones, puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto S y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del compuesto R, por peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique otra cosa, la descripción o nombrado de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, del mismo. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica. **LOS COMPUESTOS**

En ciertos aspectos, se proporcionan en el presente documento compuestos útiles para la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de afecciones, entre ellas, artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, uveítis, asma, infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxis de síndromes dolorosos (agudos, crónicos o neuropáticos), lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal aguda, trastornos neurodegenerativos, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos o afecciones autoinmunitarias en mamíferos.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con la fórmula 1:



en la que

cada uno de A, B y W se seleccionan independientemente entre CR⁴;

X' es N;

L es -C(R^{2a}R^{2b})-;

R¹ se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, hidroxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄ de 4-7 miembros;

cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi-alquilo C₁-C₄;

R³ es OR^{3a}, CN, COR^{3a}, COOR^{3a}, SOR^{3a}, CONR^{3a}R^{3b}, SONR^{3a}R^{3b} o SO₂NR^{3a}R^{3b};

R^{3a} es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{3b} es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; o R^{3a} y R^{3b} se unen juntos para formar un anillo cicloheteroalquilo de 3-7 átomos;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, nitro y tiol;

cada R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alcocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxi, nitro y tiol;

y el subíndice m' se selecciona entre 0-4;

con la condición de que

- i) cuando R³ es CO₂Me u OR^{3a}; entonces R¹ sea distinto de fenilo sin sustituir;
- ii) cuando R¹ es heterocicloalquilmetilo de 5-6 miembros, y R³ es CO₂Me; entonces R^{4b} sea distinto de Cl o 4-F;

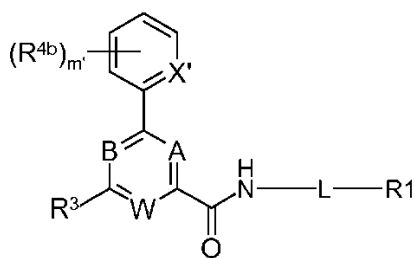
5 o una sal, N-óxido, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que "sustituido" se refiere a sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

10 halógeno, -R⁶⁸, -O⁻, =O, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -S-, =S, -NR⁶⁸R⁶⁹, =NR⁶⁸, -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁸, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁸, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁸)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁸)(OR⁶⁹), -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁸, -NR⁷⁰C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷⁰C(S)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷¹C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹ y -C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹;

en la que cada R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ son independientemente:

- hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo; o
- alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o
- arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica de compuestos de acuerdo con la fórmula 1:



1

20

en la que A, B, W, X', L, R¹, R³, R^{4b} y m' son como se ha descrito anteriormente; con la condición de que

- i) cuando R³ es CO₂Me, o OR^{3a}; entonces R¹ sea distinto de fenilo sin sustituir; y
- ii) cuando R¹ es heterocicloalquilmetilo de 5-6 miembros, y R³ es CO₂Me; entonces R^{4b} sea distinto de Cl o 4-F;

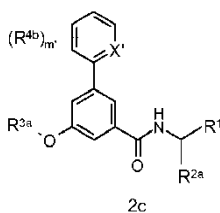
25 o una sal, N-óxido, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, cada uno de A, B y W es CH.

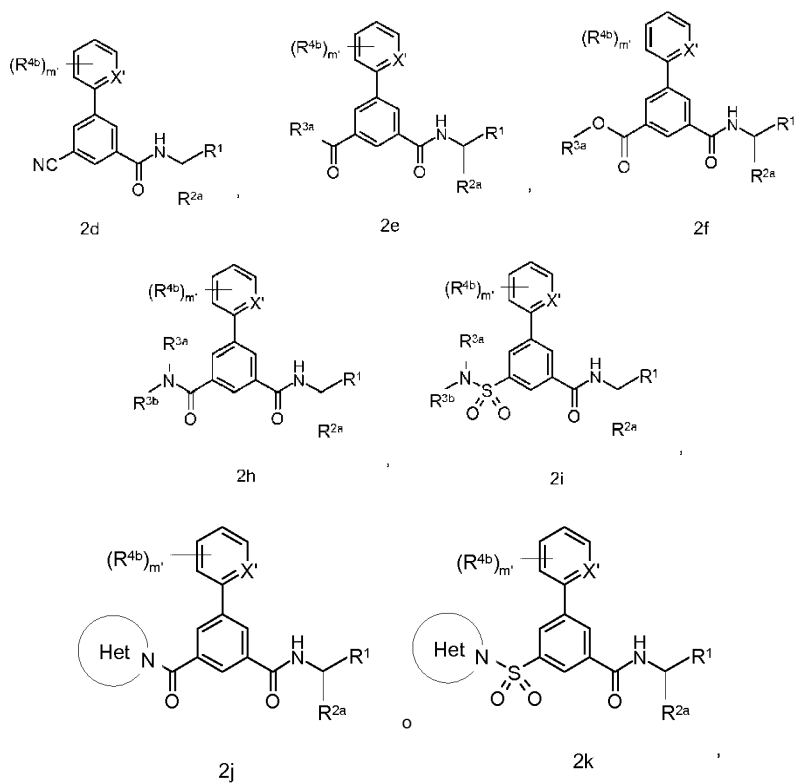
En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, L se selecciona entre -CH₂-, -CHMe-, -CMe₂-, -CH(CH₂OH)- y -CH(CH₂CH₂OH)-.

30 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, L se selecciona entre -CH₂- y -CHMe-.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 2c, 2d, 2e, 2f, 2h, 2i, 2j o 2k:



2c



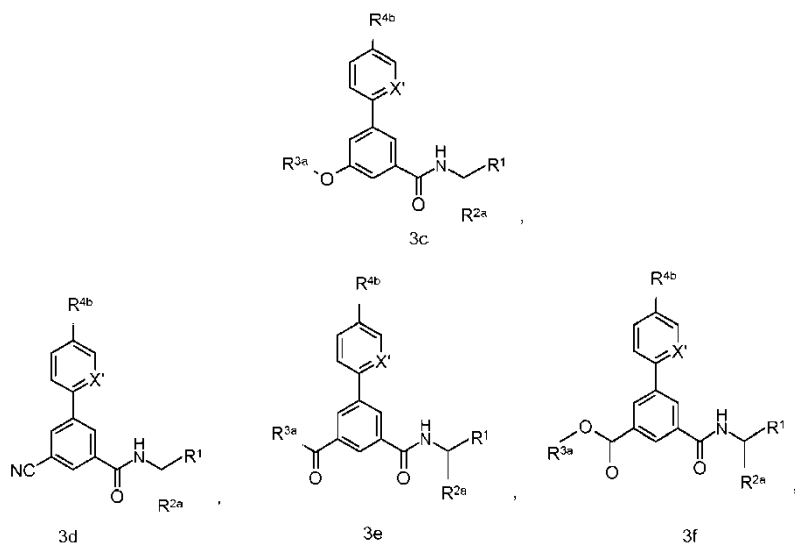
- 5 en las que X' , R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} y m' son como se describe para la fórmula 1; R^{2a} es H, Me, CH_2OH o CH_2CH_2OH ; Het es heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; o una sal, solvato, N-óxido, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

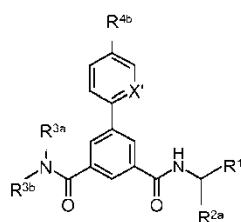
En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-2k, el subíndice m' es 1, 2 o 3.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-2k, el subíndice m' es 1.

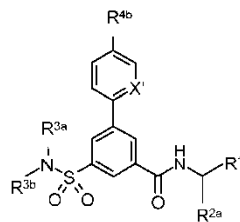
- 10 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-2k, cada R^{4b} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 , halo alquilo C_1-C_4 , CN, NO_2 o halo.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 3c, 3d, 3e, 3f, 3h, 3i, 3j o 3k:

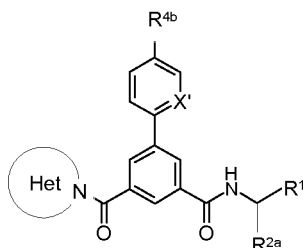




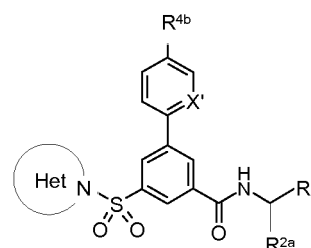
3h



3i



3j



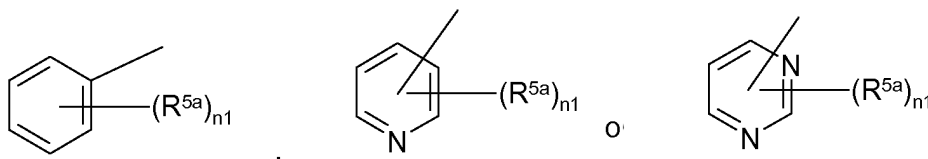
3k

en las que

X', R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b} y m' son como se describe para la fórmula 1; R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH; Het es heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; o una sal, solvato, N-óxido, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es alquilo sustituido o sin sustituir.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es Me, Et, i-Pr, n-Pr, i-Bu, t-Bu, CF₃, CH₂CF₃ o bencilo.
- 10 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es metilo sustituido.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es metoximetilo, metoxietilo, dimetilaminometilo o dimetilaminoetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es heteroarilmetilo o heterocicloalquilmetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es heteroariletilo o heterocicloalquiletilo.
- 15 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es piridilmetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, pirrolidinilmetilo o morfolinilmetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es piridiletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, pirrolidiniletilo o morfoliniletilo.
- 20 En otra realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, el compuesto es de fórmula 3b, y R^{3a} es piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, pirrolidinilmetilo o morfolinilmetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es ciclopropilo, ciclopenilo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es heteroarilo sustituido o sin sustituir.
- 25 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es piridilo, pirazinilo o pirimidinilo sustituido o sin sustituir.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es fenilo sustituido o sin sustituir.
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, sin sustituir o sustituido con alquilo o haloalquilo.
- 30 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e indolilo sustituidos o sin sustituir.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3a} es



en la que el subíndice $n1$ se selecciona entre 1-5 y cada R^{5a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquiloxi, arilalquiloxi sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, nitro y tiol.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3b} es H o alquilo.

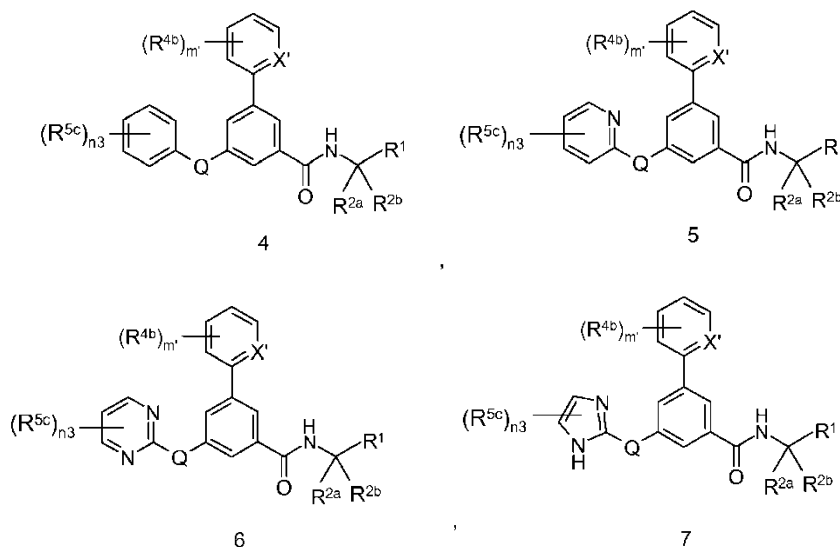
En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3b} es H, Me, Et o i-Pr.

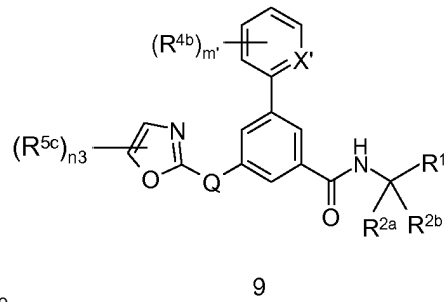
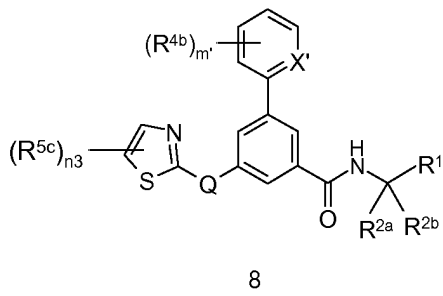
- En una realización particular, con respecto a la fórmula 1-3k, R^{3b} es H.

15 En una realización particular, con respecto a la fórmula 2j, 2k, 3j o 3k, Het es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo y azepin-1-ilo, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alcoxi, dialquilamino, halo, haloalquilo, hidroxilo o hidroxialquilo.

20 En una realización particular, con respecto a la fórmula 2j, 2k, 3j o 3k, Het es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo y azepin-1-ilo, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Me, Et, i-Pr, OMe, NMe₂, Cl, F, OH o CF₃.

En otra realización, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 4, 5, 6, 7, 8 o 9:





en las que

X', R¹, R^{4b}; y m' son como se describe para la fórmula 1; R^{5c} es R^{5a}; el subíndice n3 es 1, 2 o 3; y R^{5a} es como se ha descrito anteriormente;

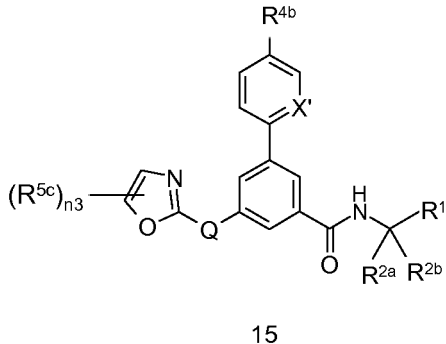
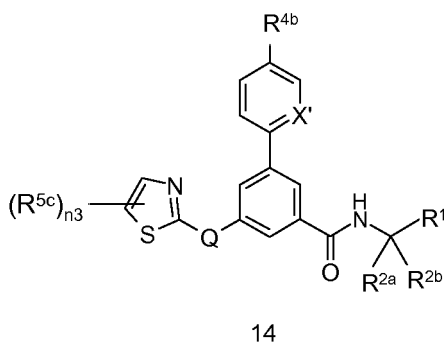
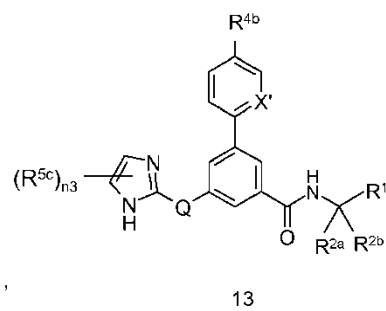
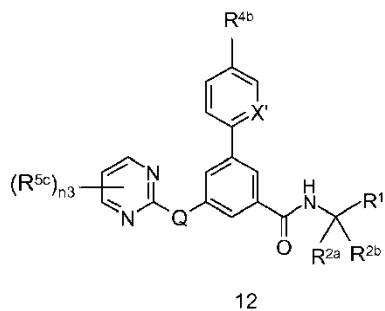
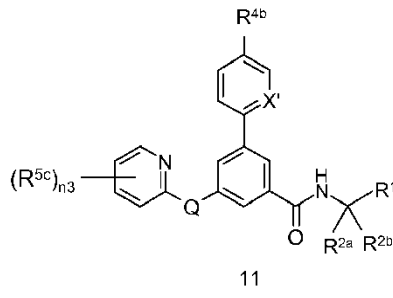
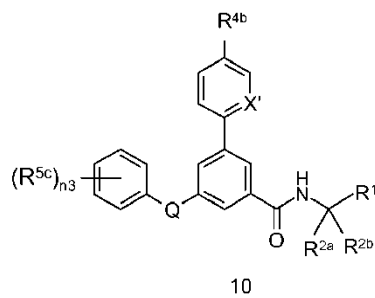
5 cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi-alquilo C₁-C₄; y Q es -O-;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, con respecto a las fórmulas 4-9, el subíndice m' es 1, 2 o 3.

En otra realización, con respecto a las fórmulas 4-9, el subíndice m' es 1.

10 En otra realización, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 10, 11, 12, 13, 14 o 15:



en las que

X¹, R¹, y R^{4b}, son como se describe para la fórmula 1; R^{5c} es R^{5a}; el subíndice n₃ es 1, 2 o 3; y R^{5a} es como se ha descrito anteriormente;

- 5 cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi-alquilo C₁-C₄; o R^{2a} y R^{2b} se unen juntos para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos; y Q es -O-;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, con respecto a las fórmulas 4-15, R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH.

En una realización, con respecto a las fórmulas 4-15, R^{2b} es H.

En una realización, con respecto a las fórmulas 4-15, n₃ es 1 o 2.

- 10 En una realización, con respecto a las fórmulas 4-15, R^{5c} se selecciona independientemente entre H, alquilo, halo, ciano, alcoxi y haloalquilo.

En una realización, con respecto a las fórmulas 4-15, R^{5c} es entre H, Cl, F, Me, OMe, o CF₃.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R^{4b} es H, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄ o halo.

- 15 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R^{4b} es H, Me, CF₃, Cl, Br o F.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es bicicloarilo, bicicloalquilo o bicicloheteroarilo sustituidos o sin sustituir.

- 20 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir.

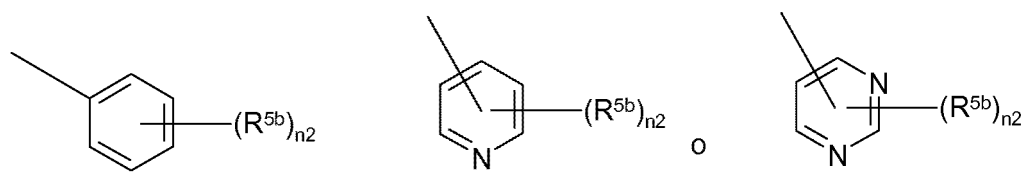
En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es piridilo, pirazinilo, tiazolilo o pirimidinilo sustituidos o sin sustituir.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es piridilo sustituido o sin sustituir.

- 25 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es pirimidilo sustituido o sin sustituir.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, en las que R¹ se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e indolilo sustituidos o sin sustituir.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es

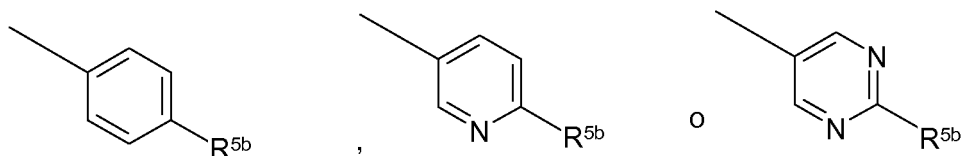


- 30 y en las que el subíndice n₂ se selecciona entre 1-5 y cada R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfanilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxi, nitro y tiol.

- 40 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, el subíndice n₂ es 1, 2 o 3.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, el subíndice n₂ es 1 o 2.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ es



en las que R^{5b} es como se ha descrito anteriormente.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} se selecciona independientemente entre H, alquilo, halo, ciano, alcoxi y haloalquilo.

- 5 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} se selecciona independientemente entre H, Me, Et, n-Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, COPh, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, ciclopropilo, triazolilo, morfolinilo y piridilo.

- 10 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} se selecciona independientemente entre H, Cl, F, Me, OMe o CF₃.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} es Me.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} es OMe.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, cada R^{5b} es CF₃.

- 15 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ se selecciona entre hidroxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄ de 4-7 miembros.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ se selecciona entre hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo.

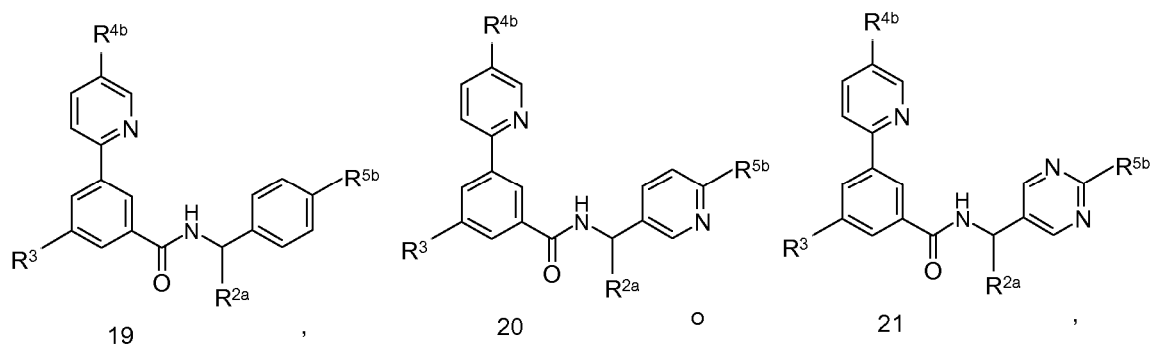
En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R¹ se selecciona entre piperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo y morfolin-1-ilmetilo.

- 20 En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R^{2a} es hidrógeno.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R^{2a} es metilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, 2c-2k, 3c-3k y 4-15, R^{2a} es metilo.

En otra realización, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 19, 20 o 21:



- 25 en las que
 R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH; R^{4b} es F, Cl, Br, Me o CF₃; R^{5b} es F, Cl, Br, Me, OMe o CF₃;
 R³ es i) OR^{3a}, ii) C(=O)R^{3a}, iii) C(=O)OR^{3a}, iv) C(=O)NR^{3a}R^{3b}; v) S(O)₂NR^{3a}R^{3b}; vi) C(=O)-Het; y R^{3a}, R^{3b}, y Het son como se describen para las fórmulas 2c-3k;

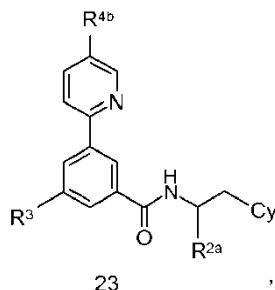
- 30 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, con respecto a las fórmulas 19-21, R^{5b} es Me.

En una realización, con respecto a las fórmulas 19-21, R^{5b} es CF₃.

En una realización, con respecto a las fórmulas 19-21, R^{5b} es OMe.

En otra realización, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 23:



5 en la que

Cy es heterocicloalquilo que contiene N sustituido o sin sustituir de 4-7 miembros;

R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH; R^{4b} es F, Cl, Br, Me o CF₃;

R³ es i) OR^{3a}; ii) C(=O)R^{3a}; iii) C(=O)OR^{3a}; i iv) C(=O)NR^{3a}R^{3b}; v) S(O)₂NR^{3a}R^{3b}; vi) C(=O)-Het;

y R^{3a}, R^{3b} y Het son como se describen para las fórmulas 2c-3k;

10 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, con respecto a la fórmula 23, Cy es morfolin-1-ilo.

En una realización, con respecto a la fórmula 19-23, R^{2a} es H.

En una realización, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{2a} es Me.

En una realización, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{2a} es CH₂OH.

15 En una realización, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{4b} es Me.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es Me, Et, i-Pr, n-Pr, i-Bu, t-Bu, CF₃, CH₂CF₃ o bencilo.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es metoximetilo, metoxietilo, dimetilaminometilo o dimetilaminoetilo.

20 En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, pirrolidinilmetilo o morfolinilmetilo.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es piridilmetilo, piridiletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, pirrolidiniletilo o morfoliniletilo.

25 En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es ciclopropilo, ciclopenilo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es fenilo sustituido o sin sustituir, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, sin sustituir o sustituidos con alquilo o haloalquilo.

30 En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3a} es quinolinilo, isoquinolinilo, metilenodioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e indolilo.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3b} es H, Me, Et o i-Pr.

En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, R^{3b} es H.

35 En una realización particular, con respecto a las fórmulas 19-23, Het es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo y azepin-1-ilo, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Me, Et, i-Pr, OMe, NMe₂, Cl, F, OH o CF₃.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto se selecciona entre los compuestos ilustrados en la Tabla 1.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es 3-(4-Hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-benzamida; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular, con respecto a la fórmula 1, el compuesto se selecciona entre

- 5 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(pirrolidina-1-carbonil)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-N-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-N-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
- 10 3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-benzamida;
 3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(pirrolidina-1-carbonil)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-5-(pirrolidina-1-carbonil)-benzamida;
 3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
- 15 3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(tiazol-2-iloxi)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-5-(tiazol-2-iloxi)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-5-(piridin-2-iloxi)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(piridin-2-iloxi)-benzamida;
- 20 3-(2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-benzamida;
- 25 3-(2-Hidroxi-1-metoximetil-etoxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
 3-(2-Hidroxi-1-metoximetil-etoxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
 3-(5-Hidroximetil-tiazol-2-iloxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
 3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-5-(4-metil-tiazol-2-iloxi)-benzamida;
 3-(Benzotiazol-2-iloxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida; y 3-(4-Cloro-tiazol-2-iloxi)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-[(R)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-benzamida;
- 30 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones adicionales dentro del alcance se proporcionan en el presente documento expuestas de forma no limitante en otra parte en el presente documento y en los ejemplos. Cabe apreciarse que estos ejemplos tienen únicamente con fines ilustrativos y no han de interpretarse como limitantes de ningún modo.

- 35 En ciertos aspectos, se proporcionan en el presente documento derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores.

Ciertos compuestos que se proporcionan en el presente documento tienen actividad tanto en sus formas ácidas como derivadas de ácidos, pero la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas en la solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo mamífero (véase Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

40 **Composiciones farmacéuticas**

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un principio activo.

- 45 En general, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto que se administra en cada momento típicamente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se va a tratar, la elección de la vía de administración, el compuesto actual que se administra, la edad, peso y respuesta individual del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

- 50 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la vía de suministro que se pretenda, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se formulan preferentemente como composiciones inyectables o composiciones orales, o como un bálsamo, como lociones o como parches todos para la administración transdérmica.

- 55 Las composiciones para su administración oral pueden tener forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en forma de unidad de dosificación para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de unidad de dosificación" se refiere a unidades separadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias par sujetos humanos y otros mamíferos,

que contiene cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de unidad de dosificación típicas incluyen las ampollas o jeringas precargadas, pre-medidas de composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de ácido furansulfónico habitualmente es un componente menor (desde aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50% por peso o preferentemente desde aproximadamente un 1 a aproximadamente un 40% por peso) siendo el resto varios vehículos o excipientes y auxiliares de procesamiento útiles para la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso con tampones, agentes suspensores y dispersantes, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como el almidón o lactosa; un agente desintegrante tal como el ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato magnésico; una sustancia de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables que se conocen en la técnica. Como antes, el compuesto en tales composiciones es típicamente un componente menor, a menudo que está de aproximadamente un 0,05 a un 10% por peso, siendo el resto el vehículo inyectable, y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento o crema tópica que contiene el principio activo(s), generalmente en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 20% por peso, preferentemente desde aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10% por peso, y más preferentemente desde aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15% por peso. Cuando se formulan como un ungüento, los principios activos se combinarán típicamente con cualquier base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas se conocen bien en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para aumentar la penetración dérmica o la estabilidad de los principios activos o la formulación. Todas tales formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen en el ámbito que se proporciona en el presente documento.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento también se pueden administrar con un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica se puede conseguir utilizando un parche de tipo depósito o de membrana porosa, o de una variedad de matrices sólidas.

Los componentes descritos anteriormente para las composiciones que se pueden administrar por vía oral, inyectable, o tópica son simplemente representativos. Se exponen otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Los componentes descritos anteriormente para las composiciones que se pueden administrar por vía oral, inyectable, o tópica son simplemente representativos. Se exponen otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares en la Parte 8 de Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro farmacológico de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes composiciones farmacológicas.

Formulación 1 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una pequeña cantidad de estearato magnésico como lubricante. Se da a la mezcla forma de comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso de aproximadamente 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasarse a través de un matiz de malla U. S. N° 10, y luego se mezcla con una solución fabricada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89,50 mg) en agua. Se diluye benzoato sódico (10 mg), saborizante, y colorante con agua y se añade agitando. Se puede entonces añadir suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una pequeña cantidad de estearato magnésico como lubricante. Se da a la mezcla forma de comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyectable

Un compuesto de la invención se puede disolver o suspender en un medio inyectable salino estéril tamponado a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 - Tópico

Se pueden mezclar alcohol estearílico (250 g) y vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75 °C y luego se puede añadir una mezcla de un compuesto de la invención (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato sódico (10 g), y propilén glicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla se agita hasta que se coagula.

Procedimientos de tratamiento

Los presentes compuestos se utilizan como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones en mamíferos. En consecuencia, los compuestos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se utilizan como productos terapéuticos para prevenir y/o tratar afecciones neurodegenerativas, autoinmunitarias e inflamatorias en mamíferos que incluyen los seres humanos y mamíferos no humanos. Por lo tanto, como se ha establecido antes, la presente invención incluye en su ámbito, y se extiende a, los compuestos enumerados para su uso en procedimientos de tratamiento, así como a los compuestos para tales procedimientos, y al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos útiles para tales procedimientos.

En un compuesto para su uso en un procedimiento de un aspecto de tratamiento, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un mamífero susceptible o que padece una afección asociada con artritis, asma, infarto de miocardio, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunitarios, cuyo procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más de las composiciones farmacéuticas que se acaban de describir.

En un compuesto más para su uso en un aspecto del tratamiento, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un mamífero susceptible o que padece una afección que da lugar a respuestas dolorosas o que se relaciona con desequilibrio en el mantenimiento de la actividad básica de los nervios sensoriales. Los presentes compuestos se utilizan como analgésicos para el tratamiento del dolor de varios orígenes o etiologías, por ejemplo dolor agudo, inflamatorio (tal como el dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoide); varios síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome de Guillian Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor de post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía del VIH, y neuropatías inducidas por quimioterapia y otras iatrogénicas); dolor visceral (tal como el que se asocia con la enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y varios trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y dolor de cabeza (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea por tensión).

En un compuesto adicional para su uso en un procedimiento de aspectos del tratamiento, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de un mamífero susceptible o que padece enfermedades y trastornos degenerativos tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados o dan como resultado neuroinflamación tal como, por ejemplo encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, por ejemplo, manía depresiva, trastorno bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos convulsivos; disfunción de próstata, vejiga e intestino grueso tales como, por ejemplo, incontinencia urinaria, dificultad urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de vías aéreas tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de vías aéreas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados o dan como resultado inflamación tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, varias enfermedades y

trastornos autoinmunitarios; picor/prurito tales como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; y trastornos renales, el procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz para prevenir una afección o para tratar una afección de una o más de las composiciones que se acaban de describir.

5 Como un aspecto más, se proporcionan los presentes compuestos para su uso como un producto farmacéutico especialmente en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente. Los inventores proporcionan también el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente.

10 Los niveles de dosis por inyección varían desde aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todas ellas durante desde aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. Se puede administrar también una embolada precargada de desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para alcanzar niveles de estado constante adecuados. La dosis máxima total no se espera que exceda aproximadamente los 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

15 Para la prevención y/o el tratamiento de afecciones de larga duración, tales como afecciones neurodegenerativas y autoinmunitarias, el régimen de tratamiento habitualmente se lleva a cabo durante muchos meses o años por lo que se prefiere la dosificación oral por la comodidad y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, son regímenes representativos de una a cinco y especialmente de dos a cuatro, y típicamente tres dosis orales por día. Utilizando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto que se proporciona en el presente documento, con dosis preferidas que proporcionan cada una desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg y especialmente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

20 Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles similares o más bajos que los que se alcanzan utilizando las dosis por inyección.

25 Cuando se utilizan para prevenir la aparición de una afección neurodegenerativa, autoinmunitaria o inflamatoria, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se administrarán a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente por consejo y con la supervisión de un médico a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes con riesgo de desarrollar una afección particular, generalmente incluyen los que tienen una historia familiar de la afección, o aquellos en los que se ha identificado por ensayo o exploración genética que son particularmente susceptibles de desarrollar la afección.

30 Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar como el único agente activo o se pueden administrar en combinación con otros agentes, incluyendo otras aminas y derivados activos. La administración en combinación se puede llevar a cabo por cualquier técnica aparente para los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, la administración por separado, secuencial, concurrente y alternativamente.

Procedimientos sintéticos generales

35 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales y procedimientos. Véase, por ejemplo, los Esquemas sintéticos 1-11 a continuación. Se apreciará que, cuando se proporcionan condiciones típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), otras condiciones del proceso también pueden usarse a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactantes o disolventes usados particulares, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

40 Además, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo de protección adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos de protección, y su introducción y extracción, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias citadas en ese documento.

45 Los compuestos proporcionados en el presente documento, por ejemplo, pueden prepararse mediante la reacción de un ácido carboxílico con una amina sustituida adecuadamente y el producto se aísla y se purifica mediante procedimientos convencionales conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero sin limitación) recristalización, cromatografía en columna o HPLC. Los siguientes esquemas se presentan con detalles en cuanto a la preparación de las biarilamidas sustituidas representativas que se enumeran en la presente invención. Los compuestos proporcionados en la presente invención se pueden preparar a partir de materias de partida y reactivos disponibles en el mercado por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

50 Los compuestos enantioméricamente puros proporcionados en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse mediante síntesis quiral o asimétrica de un precursor ópticamente puro adecuado o se pueden obtener a partir de un racemato mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo, mediante la resolución cromatográfica usando una columna

quiral, TLC o mediante la preparación de diaestereoisómeros, la separación de los mismos y la regeneración del enantiómero deseado. Véase, por ejemplo "Enantiomers, Racemates and Resolutions", por J. Jacques, A. Collet y S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet y J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E.L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewes N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), y *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

En ciertas realizaciones, un compuesto enantioméricamente puro de fórmula 1 se puede obtener por reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado. Los ácidos o bases adecuados incluyen los descritos en Bighley y col., 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, en *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, Nueva York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50: 4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95: 512; y *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, cuyo contenido se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

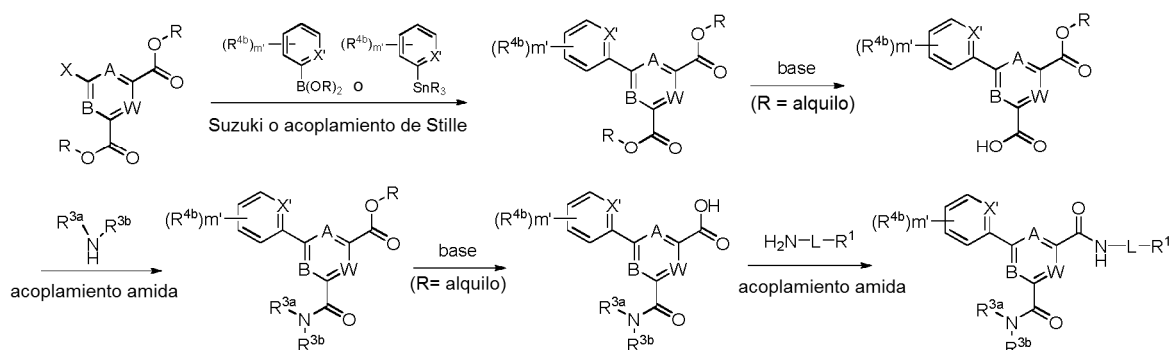
Los compuestos enantioméricamente puros se pueden recuperar ya sea a partir del diaestereómero cristalizado o a partir de las aguas madre, dependiendo de las propiedades de solubilidad del agente de resolución de ácido particular empleado y el enantiómero ácido particular utilizado. La identidad y pureza óptica del compuesto particular así recuperado se puede determinar mediante polarimetría u otros métodos analíticos conocidos en la técnica. Después, los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada, y el enantiómero deseado se regenera mediante tratamiento con una base o ácido adecuado. El otro enantiómero se puede obtener a partir del racemato de manera similar o se procesa a partir de los licores de la primera separación.

En ciertas modalidades, el compuesto enantioméricamente puro se puede separar del compuesto racémico mediante cromatografía quirale. Diversas columnas quirales y eluyentes para su uso en la separación de los enantiómeros están disponibles y las condiciones adecuadas para la separación se pueden determinar empíricamente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su uso en la separación de los enantiómeros proporcionados en la presente invención incluyen, pero sin limitación, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

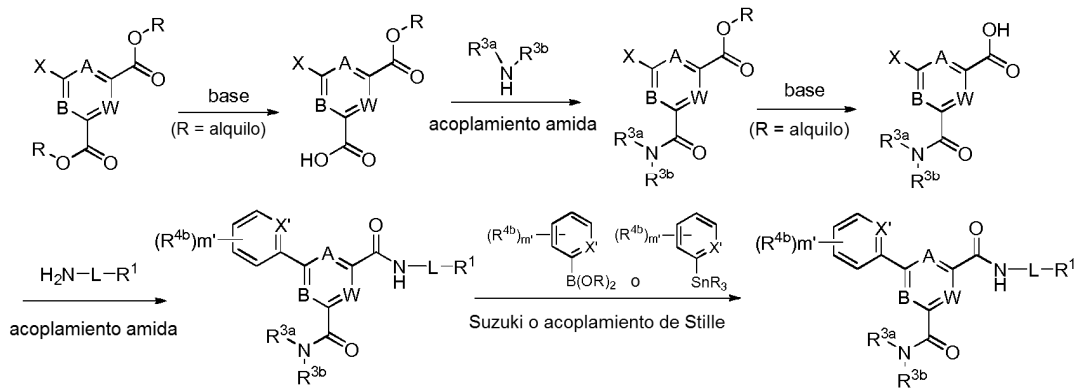
Se pueden preparar diversas biarilamidas sustituidas usando los procedimientos generales o esquemas sintéticos que se describen a continuación.

Esquemas Sintéticos Generales

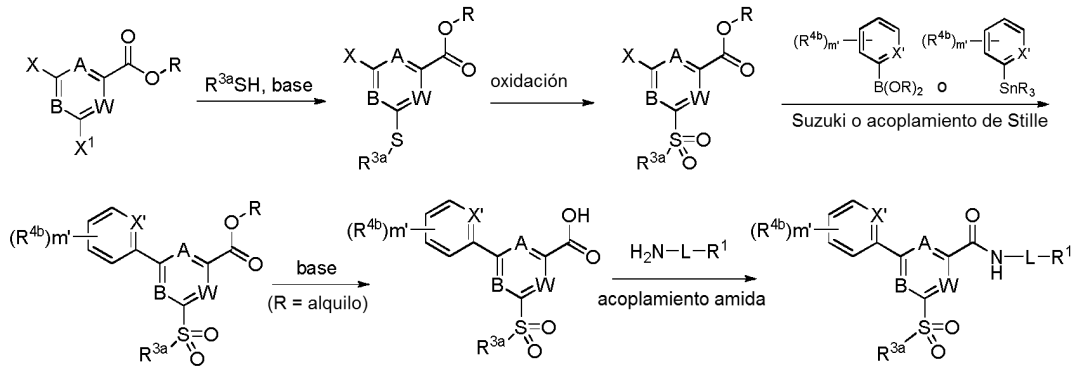
Esquema 1



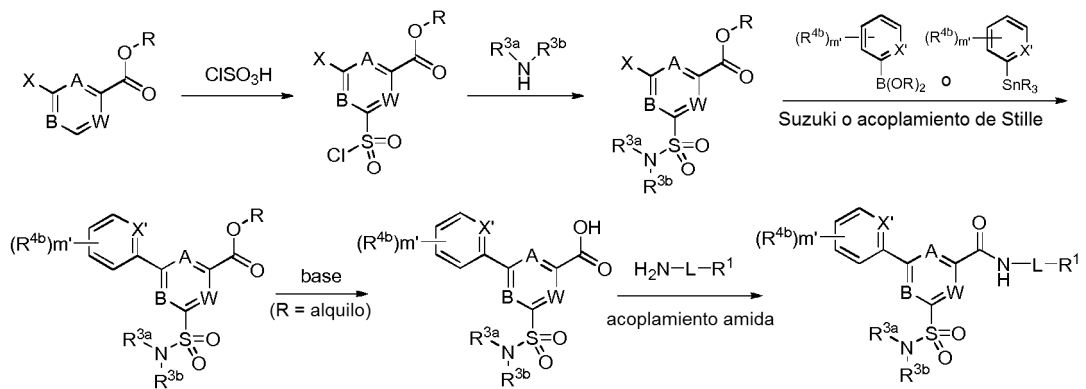
Esquema 2



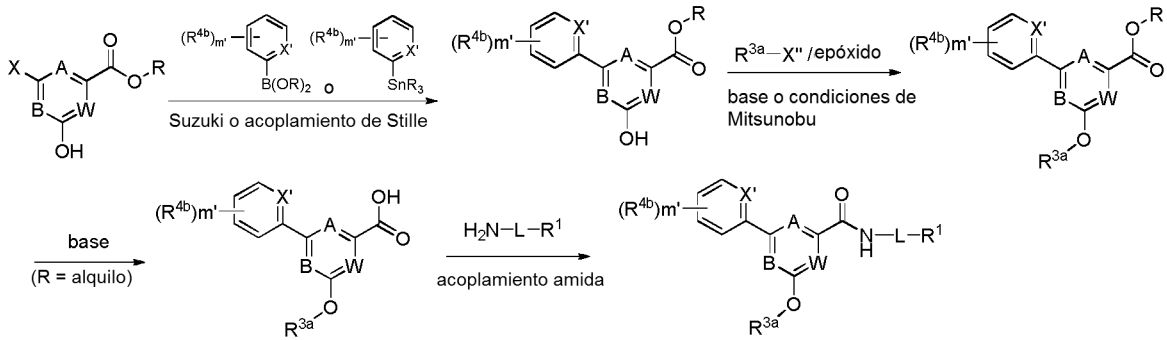
Esquema 3 (no según la invención)



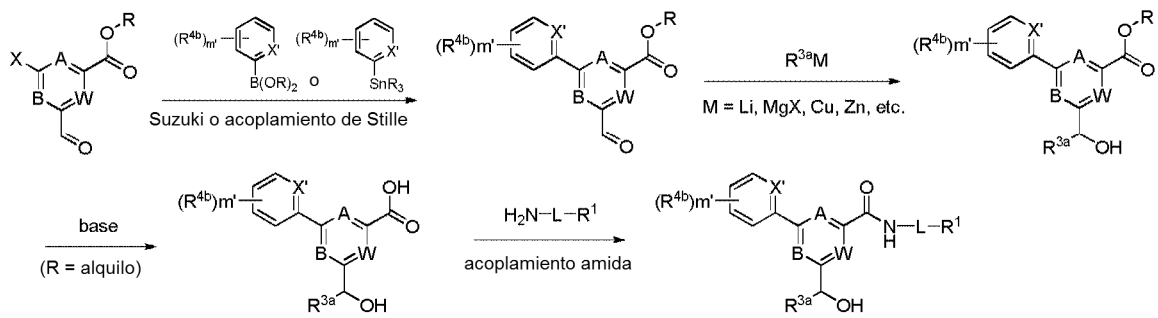
Esquema 4



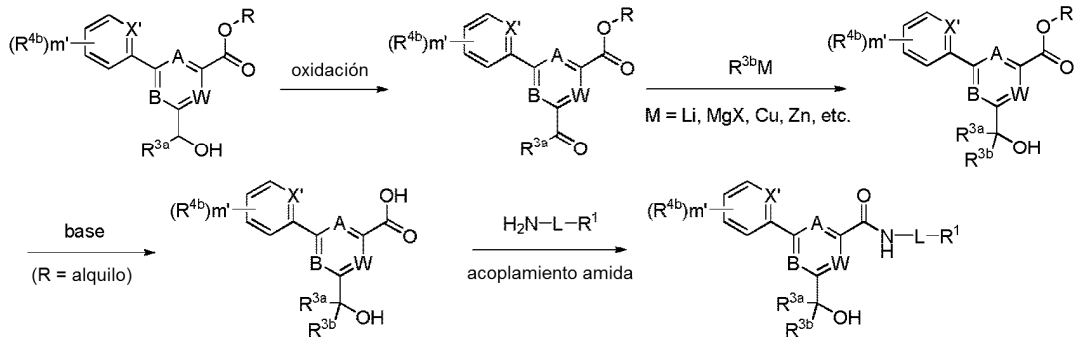
Esquema 5



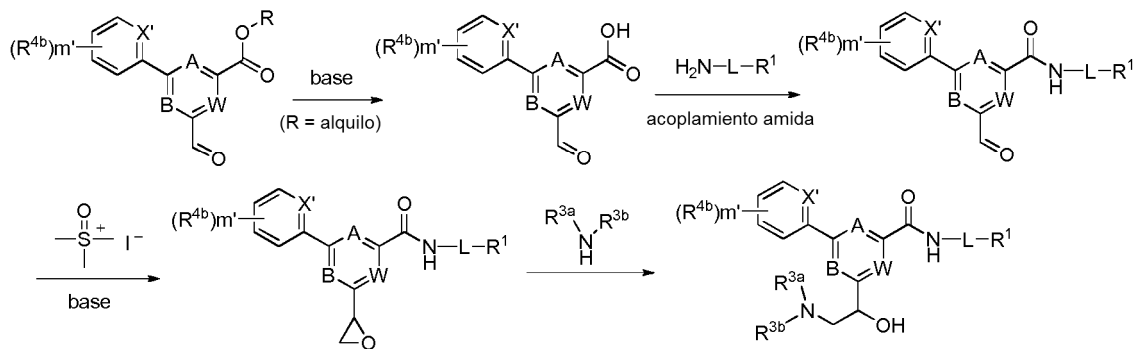
Esquema 6 (no según la invención)



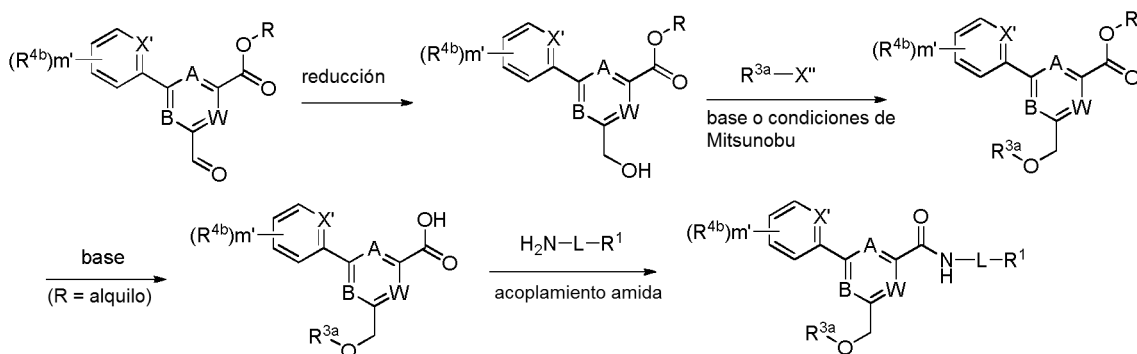
Esquema 7 (no según la invención)



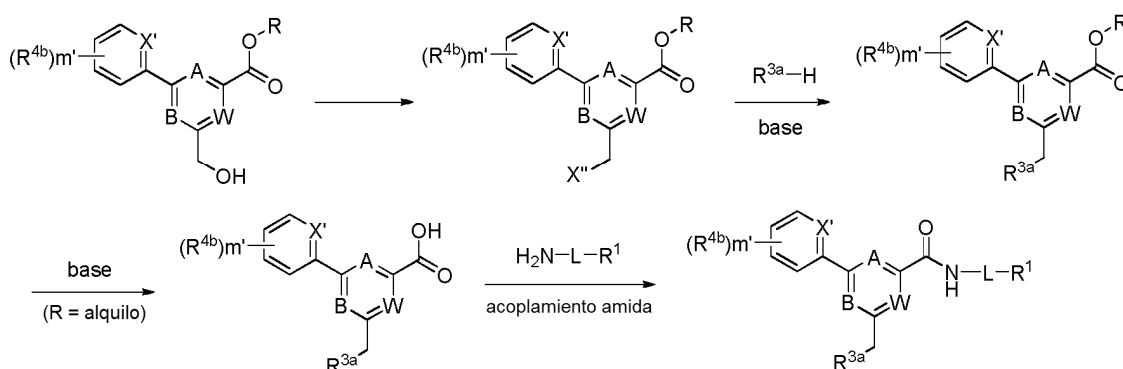
Esquema 8 (no según la invención)



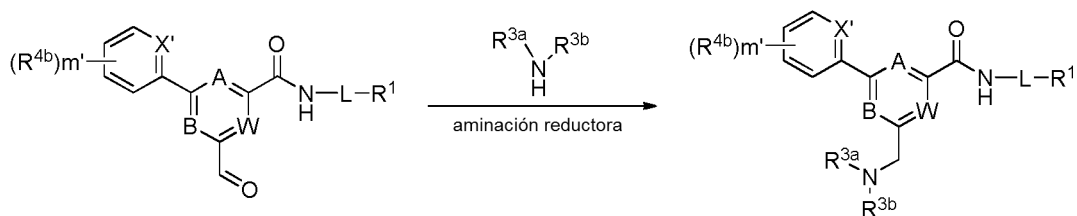
Esquema 9 (no según la invención)



Esquema 10 (no según la invención)



Esquema 11 (no según la invención)

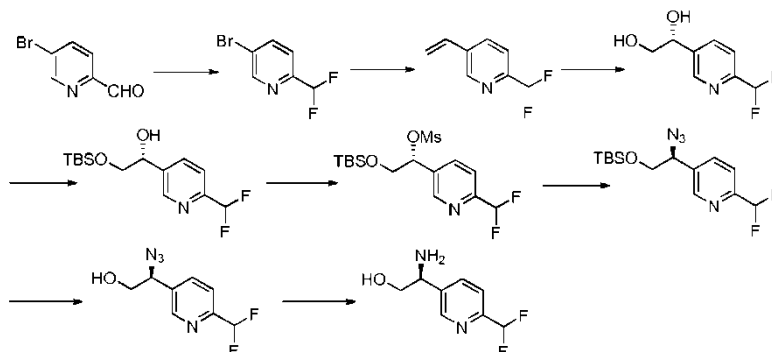


5 En los Esquemas 1-11 anteriores, cada uno de X y X' se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I y OTf; X'' es F, Cl, Br, I, Ts o OH; o R se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y bencilo; y A, B, W, X', L, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, L y m' son como se describe en el presente documento.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Intermedio 1

(S)-2-Amino-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol



A) 5-Bromo-2-(difluorometil)piridina

Una solución agitada de 5-bromo-2-picolinaldehído (10 g, 54 mmol) (Org. Lett. 2004, 6, 4905) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) a -78 °C se trató con DAST (9,2 g, 70 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó por agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O al 5 %/éter de pet.), proporcionando el compuesto del título (6 g, rendimiento del 54 %). MS: 210 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (t, 1H, J = 55,1 KHz).

B) 2-(Difluorometil)-5-vinilpiridina

A una suspensión agitada de viniltrifluoroborato potásico (3,32 g, 24,8 mmol), PdCl₂ (0,1 g, 0,56 mmol) y PPh₃ (0,45 g, 1,71 mmol) en 60 ml de THF-H₂O (9:1) se le añadieron Cs₂CO₃ (20,2 g, 62 mmol) y 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (4,3 g, 20,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O al 5 %/pentano), proporcionando el compuesto del título (2,46 g, rendimiento del 75 %). MS: 156 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 18, 11,2 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 55,6 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 18 Hz), 5,48 (d, 1H, J = 11,2 Hz).

C) (R)-1-(6-(Difluorometil)piridin-3-il)etano-1,2-diol

A una suspensión agitada de AD-mix-β (21,67 g) en 30 ml de t-BuOH-H₂O (1:1) a 0 °C se le añadió 2-(difluorometil)-5-vinilpiridina (2,4 g, 15,5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 5 h y después a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se trató con una solución de Na₂SO₃ y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 87 %). MS: 190 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 55,4 Hz), 4,91-4,96 (m 1H), 3,84 (dd, 1H, J = 11, 3,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 11, 7,8 Hz).

D) (R)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol

A una solución agitada de (R)-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etano-1,2-diol (2,5 g, 13,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (2,19 g, 14,5 mmol) e imidazol (0,99 g, 14,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20 %/éter de pet.), proporcionando el compuesto del título (3 g, rendimiento del 75 %). MS: 304 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,63 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 55,4 Hz), 4,82-4,86 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H, J = 10,1, 3,7 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 10,1, 7,8 Hz), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

E) Metanosulfonato de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etilo

A una solución agitada de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol (3,0 g, 9,90 mmol) en CH₂Cl₂ seco a 0 °C se le añadieron MeSO₂Cl (1,2 g, 10,9 mmol) y Et₃N (1,3 g, 12,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10 %/éter de pet.), proporcionando el compuesto del título (2,26 g, rendimiento del 60 %). MS: 381 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,67 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 55,2 Hz), 5,62-5,66 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H, J = 11,2, 6,8 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 11,2, 4,9 Hz), 3,028 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,04-0,05 (m, 6H).

F) (S)-5-(1-Azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-(difluorometil)piridina

A una solución agitada de metanosulfonato de (R)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etilo (2,24 g, 5,87 mmol) en DMF seca (15 ml) se le añadió NaN₃ (0,45 g, 7,05 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trató con agua enfriada con hielo y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,63 g, rendimiento del 85 %). MS: 328 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,60 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 55,7 Hz), 4,65-4,70 (m 1H), 3,80-3,86 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,04-0,06 (m, 6H).

G) (S)-2-Azido-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol

A una solución agitada de (S)-5-(1-azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-(difluorometil)piridina (1,9 g, 5,79 mmol) en 20 ml de EtOH a 0 °C se le añadieron 5 ml de HCl 6 N y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a

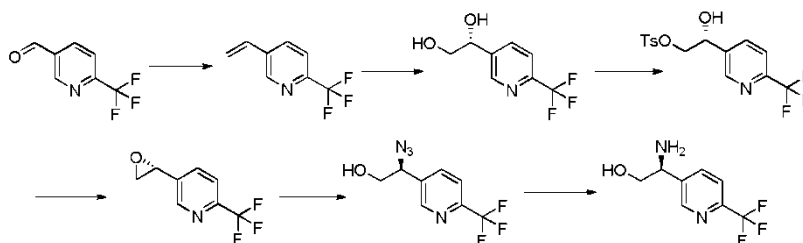
temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se separó entre una solución al 10 % de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 89 %). MS: 215 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 55,2 Hz), 4,75-4,79 (m 1H), 3,70-3,90 (m, 2H).

H) (S)-2-Amino-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol

A una solución agitada de (S)-2-azido-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanol (1 g, 4,67 mmol) en 15 ml de THF se le añadió PPh₃ (2,45 g, 9,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h, se trató con 0,5 ml de agua y se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se trató con NH₃ ac. y los volátiles se evaporaron, proporcionando un residuo. La purificación del residuo por cromatografía en columna (pequeño lecho de Al₂O₃ neutro, NH₃ ac./MeOH/CH₂Cl₂, 1:14:85) proporcionó el compuesto del título (0,74 g, rendimiento del 85 %). MS: 189 [M+1]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,72 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 55,0 Hz), 4,39-4,43 (m 1H), 3,90 (dd, 1H, J = 10,9, 4,7 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 10,9, 6,2 Hz).

15 Intermedio 2

(S)-2-Amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol



A) 2-(Trifluorometil)-5-vinilpiridina

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (24,4 g, 68,4 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 2,5 M de n-butil litio en hexano (27 ml, 67,5 mmol) durante un periodo de 12 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente, dando una solución de iluro de color rojo intenso. En la solución de iluro, enfriada en hielo, se introdujo una solución de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (10 g, 57 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (400 ml), y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

B) (R)-1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)etano-1,2-diol

Un matraz de 100 ml se cargó con alcohol terc-butílico (49 ml), agua (49 ml) y AD-mix-β (13,78 g). La agitación a temperatura ambiente produjo dos fases transparentes. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió de una vez 2-(trifluorometil)-5-vinilpiridina (1,7 g, 9,8 mmol). La suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a -20 °C durante una noche. El análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. Mientras la mezcla se agitó a 0 °C, se añadió sulfito sódico sólido (15 g, 0,12 mol) y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc, y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂: 0-10 %), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

C) 4-Metilbencenosulfonato de (R)-2-hidroxi-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilo

A una solución agitada de (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etano-1,2-diol (6,4 g, 31 mmol) y piridina (20 ml) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0 °C se le añadió en pequeñas porciones cloruro de p-toluenosulfonilo (7,0 g, 37 mmol). La mezcla se calentó lentamente a ta, se agitó durante 40 horas y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, produciendo el compuesto del título en bruto.

D) (R)-5-(Oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-hidroxi-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilo (1,0 g, 2,77 mmol) en THF (50 ml) se le añadió en pequeñas porciones hidróxido potásico en polvo (464 mg, 8,28 mmol). La mezcla se agitó durante 40 minutos y el análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla se filtró a

través de Celite y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado se concentró cuidadosamente a un medio de volumen y la solución de epóxido obtenida se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa.

E) (S)-2-Azido-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol

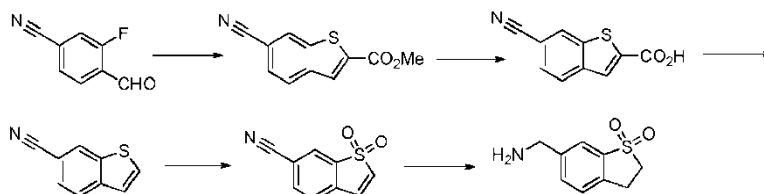
5 A una solución agitada de (R)-5-(oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (2,72 g, 14,4 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadieron perclorato de litio (20 g, 0,19 mol) y azida sódica (3,7 g, 57 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y el análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

10 F) (S)-2-Amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol

Una mezcla de (S)-2-azido-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (604 mg, 2,60 mmol) en acetato de etilo (28 ml) y Pd al 10 %-C (70 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,64 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H, J = 10,5, 4,2 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 10,4, 7,2 Hz).

15 Intermedio 3

C-(1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]tiofen-6-il)-metilamina



A) 6-Cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo

20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (9,00 g, 60,4 mmol), dimetilsulfóxido (90 ml), trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) y posteriormente 2-mercaptoacetato de metilo (5,40 ml, 60,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto precipitado se recogió por filtración, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B) Ácido 6-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (4,00 g, 17,9 mmol), metanol (130 ml) e hidróxido sódico (23 g, 0,58 mol) en agua (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró hasta la mitad del volumen y se acidificó con HCl ac. 6 N. La mezcla se extrajo con CHCl₃/i-PrOH (90:10) y la fase orgánica se concentró a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

30 C) Benzo[b]tiofeno-6-carbonitrilo

35 Un vial para microondas se cargó con ácido 6-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,90 g, 9,35 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (5,6 ml, 37,4 mmol) y N,N-dimetilacetamida (15 ml) y la reacción se sometió a irradiación por microondas a 190 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en HCl ac. 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, obteniendo el producto en forma de un sólido de color pardo claro.

D) 1,1-Dioxo-1H-benzo[b]tiofeno-6-carbonitrilo

40 Un matraz de fondo redondo se cargó con benzo[b]tiofeno-6-carbonitrilo (1,35 g, 8,48 mmol), cloruro de metileno (270 ml) y se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (70 % de pureza, 5,85 g, 23,73 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción dio una mezcla de sulfóxido y sulfonas en una relación 2:1. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se interrumpió con tiosulfato sódico acuoso saturado y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

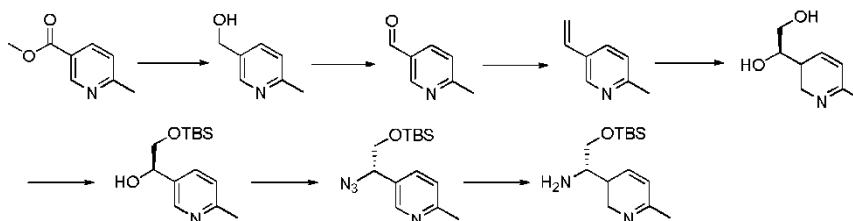
E) C-(1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]tiofen-6-il)-metilamina

45 Un recipiente parr de hidrogenación se cargó con 1,1-dioxo-1H-benzo[b]tiofeno-6-carbonitrilo (0,30 g, 1,57 mmol), etanol (25 ml) e hidróxido de paladio (66 mg). El recipiente se puso en un agitador en una atmósfera de hidrógeno a

275,79 kPa (40 Psi) durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró, obteniendo el producto en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 4

(S)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina



5

A) (6-Metil-3-piridil)metanol

A una solución de 6-metilnicotinato de metilo (25 g, 0,16 mol) en éter etílico (620 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al®) (65 % en peso en tolueno, 110 ml, 0,37 mol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) a 0 °C y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

10

B) 6-Metilnicotinaldehído

A una solución agitada de dimetilsulfóxido (25,3 ml, 0,357 mol) y CH₂Cl₂ (600 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (16 ml, 0,19 mol). Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante 10 min más. A la solución resultante se le añadió gota a gota una solución de (6-metil-3-piridil)metanol (20 g, 0,162 mol) en CH₂Cl₂ (10 ml), y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 h. Se añadió lentamente trietilamina (110 ml, 0,82 mol) a -78 °C y después la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. La mezcla se trató con agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

15

20

C) 2-Metil-5-vinilpiridina

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (62,54 g, 0,175 mol) en THF (150 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió 2,5 M de n-butilo litio en hexano (69 ml, 0,17 mol) durante un periodo de 1 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, dando una solución de lilo de color amarillo intenso. En la solución de lilo, enfriada en hielo, se introdujo una solución de 6-metilnicotinaldehído (18,63 g, 0,146 mol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

25

30

D) (R)-1-(6-Metilpiridin-3-il)etano-1,2-diol

Un matraz de 100 ml se cargó con alcohol terc-butílico (480 ml), agua (480 ml) y AD-mix-β (138 g). La agitación a temperatura ambiente produjo dos fases transparentes, y después la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió de una vez 2-metil-5-vinilpiridina (11,72 g, 0,0934 mol), y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a -20 °C durante una noche. El análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. Mientras la mezcla se agitó a 0 °C, se añadió sulfito sódico sólido (117,8 g, 0,934 mol) y la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 hora. Se añadió EtOAc, y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío, obteniendo diol en forma de un aceite de color pardo.

35

E) (R)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanol

A una mezcla agitada de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etano-1,2-diol (13,72 g, 0,085 mol), 1H-imidazol (13,55 g, 0,197 mol) y CH₂Cl₂ (180 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (15,31 g, 0,098 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con agua (300 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexano), proporcionando un aceite incoloro.

45

F) (S)-5-(1-Azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridina

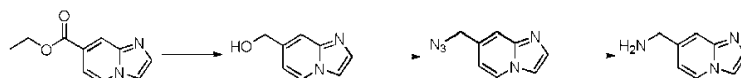
A una mezcla agitada de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanol (15,6 g, 0,055 mol) y difenilfosfónico azida (62,8 ml, 0,292 mol) en tolueno (200 ml) a 0 °C se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (44,5 ml, 0,292 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a 60 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15 %/hexano), proporcionando un aceite incoloro.

G) (S)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina

Una mezcla de (S)-5-(1-azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridina (11,21 g, 0,036 mol), acetato de etilo (400 ml) y Pd al 10 %-C (7 g) se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, obteniendo el producto del título en forma de un aceite. ¹H RMN(CD₃OD, 400 MHz): 8,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,73 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,51 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Intermedio 5

Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanamina



A) Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanol

Se añadió lentamente en pequeñas porciones tetrahidroaluminato de litio (0,50 g, 13,2 mmol) a una solución enfriada con hielo de imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de etilo (2,20 g, 11,6 mmol) en THF (150 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante una noche. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N (10 ml). Se añadieron K₂CO₃ sólido y Na₂SO₄ anhidro y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró, produciendo el producto en bruto en forma de un sólido (1,68 g, 80 % de pureza) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

B) 7-(Azidometil)imidazo[1,2-a]piridina

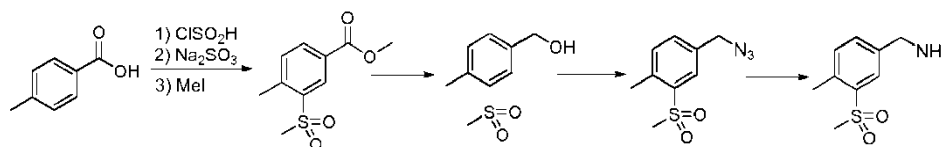
A una solución agitada de imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanol (80 % de pureza, 1,68 g, 9,07 mmol) en tolueno (40 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml) a 0 °C se le añadió difenilfosfónico azida (3,5 ml, 16 mmol) seguido de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,5 ml, 17 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,5 g, rendimiento del 75 % en dos etapas).

C) Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanamina

En un matraz de fondo redondo se cargaron 7-(azidometil)imidazo[1,2-a]piridina (1,5 g, 8,7 mmol), acetato de etilo (200 ml), y Pd al 10 %/C (250 mg). La mezcla se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró, obteniendo el producto del título (1,2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,48 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,51 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, J = 7,2, 1,6 Hz), 3,83 (s, 2H).

Intermedio 6

(4-Metil-3-(metilsulfonyl)fenil)metanamina



A) 4-Metil-3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido clorosulfónico (170 ml, 2,57 mol) a 0 °C y se añadió en porciones ácido 4-metilbenzoico (50 g, 0,37 mol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron, proporcionando ácido 4-metil-3-(clorosulfonyl)benzoico en forma de un polvo de color blanco. Después, este compuesto (80 g, 0,34 mol) se cargó en porciones en un matraz de fondo redondo que contenía sulfito sódico (200 g, 2,05 mol) y agua (80 ml). Después, se añadió gota a gota hidróxido sódico (6 N) hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzó 10 y la reacción se agitó durante una noche. Después, la reacción se hizo ácida (pH 2) mediante la adición de HCl 2 N. Los sólidos formados se filtraron y se secaron, obteniendo ácido 4-

metil-3-sulfinobenzoico en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto (55 g, 0,275 mol) se cargó en un matraz de fondo redondo que contenía carbonato potásico (75,8 g, 0,55 mol) y *N,N*-dimetilformamida (450 ml). Se añadió lentamente yoduro de metilo (68,1 ml, 1,10 mol) y la reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los disolventes se retiraron a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

B) (4-Metil-3-(metilsulfonyl)fenil)metanol

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-metil-3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (1,5 g, 7,0 mmol) y metanol (15 ml) a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (3,7 g, 100 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, obteniendo el compuesto del título.

C) 4-(1-Azidometil)-1-metil-2-(metilsulfonyl)benzeno

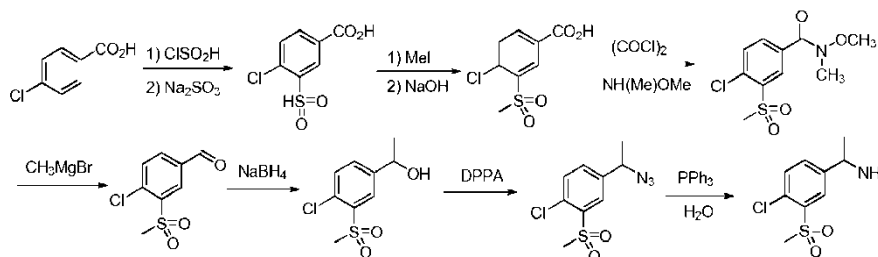
Un matraz de fondo redondo se cargó con (4-metil-3-(metilsulfonyl)fenil)metanol (6,0 g, 30,14 mmol), tolueno (70 ml). Se añadieron difenil fosforil azida (7,8 ml, 36,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (5,3 ml, 36,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el compuesto del título (4 g, rendimiento del 62 %).

D) (4-Metil-3-(metilsulfonyl)fenil)metanamina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(1-azidometil)-1-metil-2-(metilsulfonyl)benzeno (5,0 g, 22,17 mmol), THF (40 ml), trifenilfosfina (6,4 g, 24,3 mmol) y agua (1,6 ml, 34,2 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en MTBE y se añadió gota a gota HCl al 20 % en dioxano a 0 °C y la sal resultante se recogió y se lavó con EtOAc. Después, la sal se neutralizó con NaOH ac. 6 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite muy espeso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,98 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,93 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Intermedio 7

1-(4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanamina



A) Ácido 4-cloro-3-sulfinobenzoico

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido clorosulfónico (6,36 g, 96,0 mmol) a 0 °C y se añadió en porciones 4-cloro ácido benzoico. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron, proporcionando ácido 4-cloro-3-(clorosulfonyl)benzoico en forma de un polvo de color blanco. Después, este compuesto se cargó en porciones en un matraz de fondo redondo que contenía sulfito sódico (7,1 g, 56,4 mmol) y agua (40 ml). Después, se añadió gota a gota hidróxido sódico (6 N) hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzó 10 y la reacción se agitó durante una noche. Después, la reacción se hizo ácida (pH 2) mediante la adición de HCl 2 N. Los sólidos formados se filtraron y se secaron, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

B) Ácido 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoico

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 4-cloro-3-sulfinobenzoico (12 g, 54,0 mmol), carbonato potásico (15,4 g, 109 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (170 ml). Se añadió lentamente yoduro de metilo (16,1 ml, 218 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, obteniendo el intermedio 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino. Éste se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió hidróxido sódico 6 N (50 ml), y la reacción se agitó durante 3 horas. El metanol se retiró a presión reducida y al residuo se le añadió agua. Después, la mezcla resultante se acidificó con HCl 2 N a 0 °C y el sólido

formado se filtró y se secó, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

C) 4-Cloro-N-metoxi-N-metil-3-(metilsulfonyl)benzamida

5 Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoico (7,5 g, 30,24 mmol), diclorometano (75 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,25 ml). Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (4,0 ml, 45,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró, obteniendo el intermedio cloruro de ácido que se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió *N,O*-dimetilhidroxil amina (10,0 g, 122,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, obteniendo el compuesto del título.

D) 1-(4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanona

10 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-(metilsulfonyl)benzamida (18,0 g, 64,9 mmol) y tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 1 M en THF, 78 ml, 78 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a esa temperatura. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, obteniendo el compuesto del título.

E) 1-(4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanol

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(4-cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanol (12,0 g, 50,0 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (3,7 g, 100 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se extrajo con MTBE. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, obteniendo el compuesto del título.

F) 4-(1-Azidoetil)-1cloro-2-(metilsulfonyl)benceno

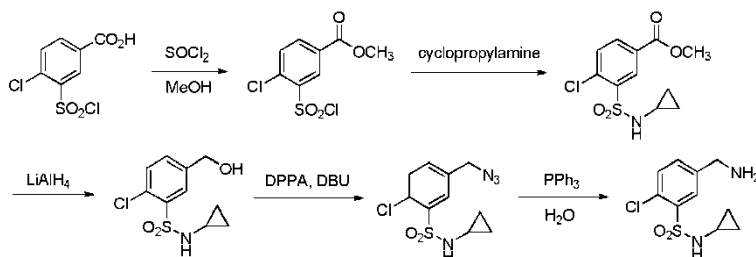
25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(4-cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanol (8,5 g, 32,44 mmol) y tolueno (100 ml). Se añadieron difenil fosforil azida (8,4 ml, 38,93 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (5,8 ml, 38,93 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto (2,4 g, rendimiento del 28 %).

G) 1-(4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etanamina

30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(1-azidoetil)-1cloro-2-(metilsulfonyl)benceno (2,1 g, 7,7 mmol), THF (20 ml), trifenilfosfina (2,4 g, 8,5 mmol) y agua (0,6 ml, 34,2 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en MTBE y se añadió gota a gota HCl al 20 % en dioxano a 0 °C. La sal resultante se recogió y se lavó con EtOAc. Después, la sal se neutralizó con NaOH 6 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite muy espeso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,24 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 3,28 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Intermedio 8

5-(Aminometil)-2-cloro-N-ciclopropilbencenosulfonamida



A) 4-Cloro-3-(clorosulfonyl)benzoato de metilo

40 Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 4-cloro-3-(clorosulfonyl)benzoico (16,0 g, 63,24 mmol) y metanol (100 ml), y se añadió lentamente cloruro de tinoilo (9,3 ml, 126,5 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los disolventes se retiraron a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido.

B) 4-Cloro-3-(N-ciclopropilsulfamoil)benzoato de metilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-3-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (12,0 g, 44,32 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota ciclopropil amina (9,31 ml, 137,8 mmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, obteniendo el compuesto del título (4,5 g, rendimiento del 32 %).

5 C) 2-Cloro-N-ciclopropil-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con hidruro de litio y aluminio (2,36 g, 62,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió THF (50 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente 4-cloro-3-(N-ciclopropilsulfamoil)benzoato de metilo (4,5 g, 15,57 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a esa temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de THF/H₂O y NaOH 6 N y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, obteniendo el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido.

15 D) 5-(Azidometil)-2-cloro-N-ciclopropilbencenosulfonamida

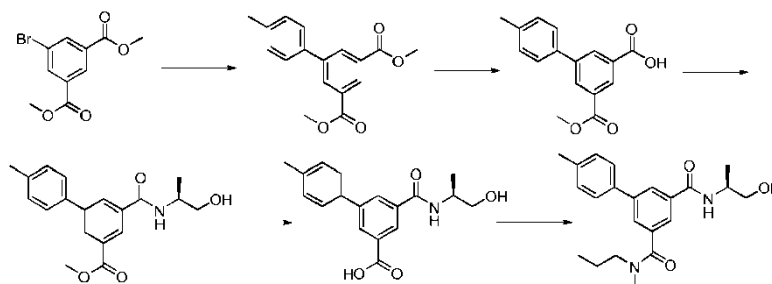
Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-cloro-N-ciclopropil-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida (2,4 g, 10 mmol) y tolueno (30 ml). Se añadieron difenil fosforil azida (2,19 ml, 10,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,31 ml, 10,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 53 %).

20 D) 5-(Aminometil)-2-cloro-N-ciclopropilbencenosulfonamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(azidometil)-2-cloro-N-ciclopropilbencenosulfonamida (1,40 g, 4,87 mmol), THF (40 ml), trifenilfosfina (1,6 g, 6,43 mmol) y agua (0,11 ml, 6,43 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en MTBE y se añadió gota a gota HCl al 20 % en dioxano a 0 °C. La sal resultante se recogió y se lavó con EtOAc. Después, la sal se neutralizó con NaOH 6 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, obteniendo el producto del título en forma de un aceite muy espeso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,50-0,35 (m, 4H).

Síntesis de compuestos representativos

Compuesto 1 (no según la invención) (S)-N-(1-Hidroxiopropan-2-il)-N-isobutil-N,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida



30

A) 4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo

A una mezcla de 5-bromoisoftalato de dimetilo (2,50 g, 9,15 mmol), ácido p-tolilborónico (1,37 g, 10,1 mmol), tolueno (50 ml), etanol (10 ml), carbonato de cesio (3,28 g, 10,1 mmol) y agua (5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (529 mg, 0,458 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano), produciendo un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,57 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,98 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

35

B) Ácido 5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

Una mezcla de 4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,70 g, 5,98 mmol), MeOH (100 ml) y NaOH ac. 2 N (8 ml) se agitó a 60 °C hasta que el análisis por LC-MS indicó que el diéster casi se había consumido completamente. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH <4 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco (que contenía parte de ácido dicarboxílico).

40

45 C) 5-(1-Hidroxiopropan-2-ilcarbamoi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (S)-metilo

A una mezcla de ácido 5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (0,60 g, 2,2 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (470 mg, 2,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (340 mg, 2,2 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadieron (S)-2-aminopropan-1-ol (180 mg, 2,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,58 ml, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexano), produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 328,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,40 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,37 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,78 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

10 D) Ácido (S)-5-(1-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(1-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (S)-metilo (105 mg, 0,321 mmol), hidróxido de litio (9,98 mg, 0,417 mmol), THF (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 314,4 [M+1]⁺.

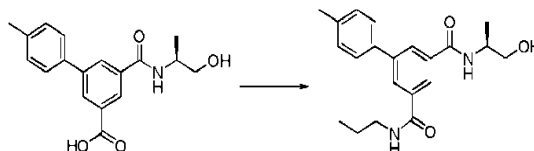
15 E) (S)-N3-(1-Hidroxiopropan-2-il)-N5-isobutil-N5,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida

A una mezcla de ácido (S)-5-(1-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (32 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (16 mg, 0,10 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadieron N-metilisobutilamina (13 mg, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-80 %/agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo una espuma de color blanco.

LC-MS: 383,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (rotámeros) δ 8,00 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,52 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H, J = 11,2, 3,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 11,2, 5,6 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,08 y 2,95 (s, 3 H), 2,41 (s, 3H), 2,10 y 1,94 (m, 1H), 1,31 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Compuesto 2 (no según la invención)

(S)-N3-(1-Hidroxiopropan-2-il)-N5-isobutil-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxamida

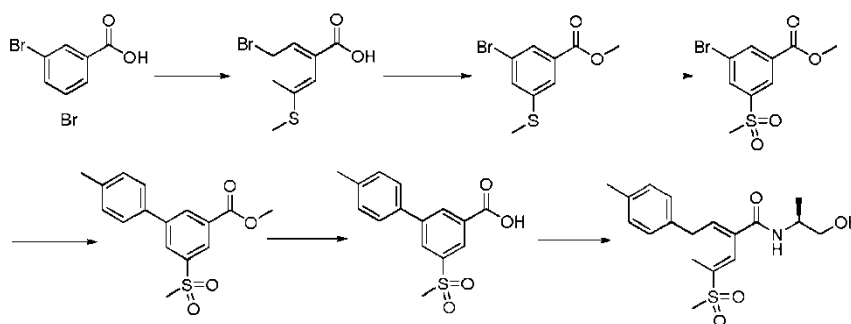


A una mezcla de ácido (S)-5-(1-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (25 mg, 0,080 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (30 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (12 mg, 0,080 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadieron 2-metil-1-propanamina (12 mg, 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

LC-MS: 369,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,08 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H, J = 11,2, 3,6 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 11,2, 5,6 Hz), 3,30 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,41 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,32 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,99 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Compuesto 3 (no según la invención)

(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida



A) Ácido 3-bromo-5-metilsulfanil-benzoico

Una mezcla de ácido 3,5-dibromobenzoico (2,5 g, 8,9 mmol), metil sulfuro sódico (1,4 g, 20 mmol), y dimetilsulfóxido (10 ml) se cerró herméticamente en un tubo para microondas y se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 4 h. El análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 2,53 (s, 3H).

B) 3-Bromo-5-(metiltio)benzoato de metilo

A una mezcla agitada de ácido 3-bromo-5-metilsulfanil-benzoico (2,2 g, 8,9 mmol), cloruro de metileno (100 ml) y DMF (5 gotas) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron metanol (5,0 ml, 120 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 ml, 29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano), produciendo un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 3,92 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

C) 3-Bromo-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5-(metiltio)benzoato de metilo (1,6 g, 6,1 mmol), ácido *m*-cloroperbenzoico (75 % de pureza, 4,2 g, 18 mmol) y cloruro de metileno (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución ac. de Na₂CO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano: 0-70 %), produciendo un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

D) 4'-Metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxilato de metilo

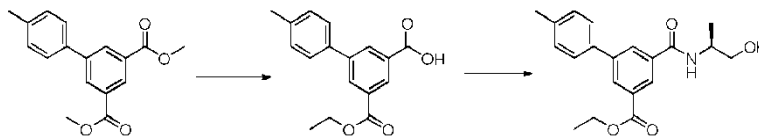
A una mezcla de 3-bromo-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (0,65 g, 2,2 mmol), ácido *p*-tolilborónico (0,332 g, 2,44 mmol), tolueno (10 ml), carbonato de cesio (0,795 g, 2,44 mmol) y agua (1 ml) en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(trifilfosfina)-paladio (0) (128 mg, 0,111 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano), produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 3,26 min, 305,3 [M+1]⁺ (débil).

E) Ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico

Una mezcla de 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxilato de metilo (0,55 g, 1,8 mmol), MeOH (50 ml) y NaOH ac. 2 N (4 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró al vacío, se acidificó con HCl ac. 1 N a pH < 4 y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 289,3 [M-1]⁻; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,59 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,39 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,15 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

F) (S)-N-(1-Hidroxipropan-2-il)-4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (36 mg, 0,19 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (26 mg, 0,17 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron (S)-2-aminopropan-1-ol (19 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN al 30-60 %-agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 348,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,42 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,33 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,26 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,80 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

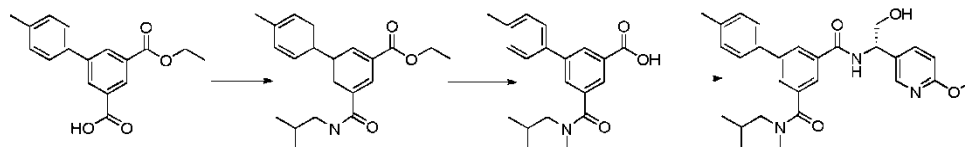
Compuesto 6 (no según la invención)**5-(1-Hidroxipropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (S)-etilo****A) Ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico**

- 5 Se disolvió 4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo (14,3 g, 50,3 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) y etanol (absoluto, 450 ml). A la solución agitada se le añadió hidróxido de litio (2,41 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló con LC-MS. Mientras que aproximadamente el 90 % del éster dimetílico se consumió para dar el monoetil éster principal y parte de ácido dicarboxílico (5-10 %), la mezcla se enfrió y se neutralizó con HCl ac. 2 N y se concentró al vacío a aproximadamente 100 ml. El residuo se trató con agua (100 ml)
- 10 y acidificó con HCl ac. 2 N a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando el monoetil éster en bruto en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 283,1 [M-1]⁻.

B) 5-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (S)-etilo

- 15 A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (47 mg, 0,25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (19 mg, 0,12 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadieron (S)-2-aminopropan-1-ol (10 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,032 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color blanco.

- 20 LC-MS: 342,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,38 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,24 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,44 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,34 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H, J = 11,2, 3,6 Hz), 3,70 (dd, 1H, J = 11,2, 6,0 Hz), 2,41 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,34 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Compuesto 7 (no según la invención)**(S)-N3-(2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-N5-isobutil-N5,4'-dimetil-bifenil-3,5-dicarboxamida**

25

A) 5-(Isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

- 30 A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (260 mg, 0,91 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (350 mg, 1,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (140 mg, 0,91 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadieron N-metilisobutilamina (120 mg, 1,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (0-60 % EtOAc/hexano), produciendo un jarabe. LC-MS: 354,2 [M+1]⁺.

B) Ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

- 35 Una mezcla de 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (165 mg, 0,467 mmol), hidróxido de litio (55 mg, 2,3 mmol), etanol (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, produciendo el producto en forma de una espuma de color blanco. LC-MS: 326,0 [M+1]⁺.

40 C) (S)-N3-(2-Hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-N5-isobutil-N5,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida

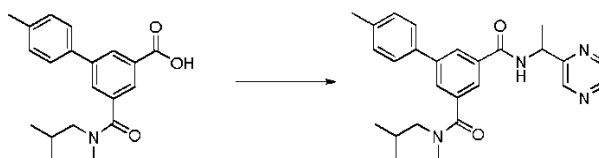
- 45 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (16 mg, 0,11 mmol), CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadieron (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (27 mg, 0,16 mmol) (documento WO 2008/130481) y N,N-diisopropiletilamina (28 μl , 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18,

MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo un sólido de color blanco.

LC-MS: 476,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) 8,19 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,19 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,94-3,83 (m, 5H), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 y 3,00 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

5 **Compuesto 8 (no según la invención)**

N3-Isobutil-N3,4'-dimetil-N5-(1-(pirazin-2-il)etil)bifenil-3,5-dicarboxamida

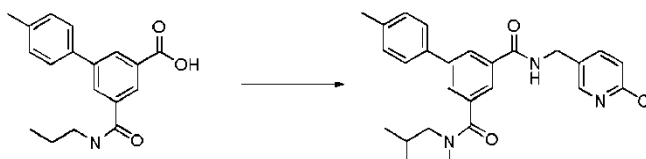


10 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (21 mg, 0,064 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (25 mg, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (9,9 mg, 0,064 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron 1-(pirazin-2-il)etanamina (12 mg, 0,097 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (17 μl, 0,097 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

15 LC-MS: 431,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,20 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,36 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 y 3,01 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,66 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,02 y 0,78 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Compuesto 9 (no según la invención)

N3-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-N5-isobutil-N5,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida

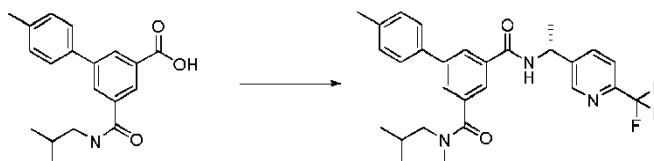


20 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (21 mg, 0,064 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (25 mg, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (9,9 mg, 0,064 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron 2-cloro-5-aminometilpiridina (14 mg, 0,097 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (17 μl, 0,097 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-80 %/agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo una espuma de color blanco.

25 LC-MS: 450,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,18 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,10 y 3,01 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Compuesto 10 (no según la invención)

(R)-N3-Isobutil-N3,4'-dimetil-N5-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)bifenil-3,5-dicarboxamida

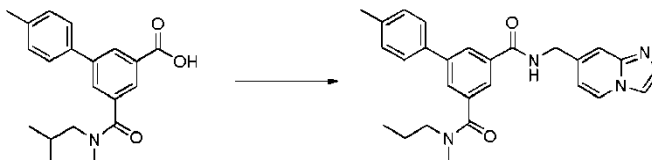


35 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (21 mg, 0,064 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (25 mg, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (9,9 mg, 0,064 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (18 mg, 0,097 mmol) (documento WO 2008/130481) y *N,N*-diisopropiletilamina (17 μl, 0,097 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-80 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

LC-MS: 498,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,19 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,36 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 y 3,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,66 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

5 **Compuesto 11 (no según la invención)**

N3-(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-N5-isobutil-N5,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida

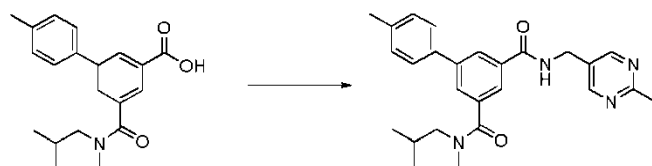


10 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (15 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0,092 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (7,0 mg, 0,046 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanamina (10 mg, 0,069 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12 μl, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

15 LC-MS: 455,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 7,2, 1,6 Hz), 4,66 (s, 2H), 3,43 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,20 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 y 3,02 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,01 y 0,78 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Compuesto 12 (no según la invención)

N3-Isobutil-N3,4'-dimetil-N5-(2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3,5-dicarboxamida

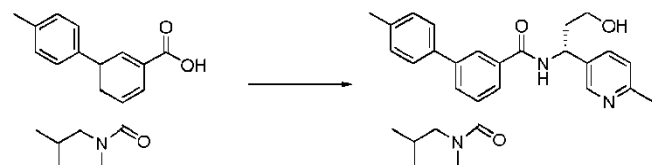


20 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (15 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0,092 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (7,0 mg, 0,046 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (8,5 mg, 0,069 mmol) (documento WO 2008/130481) y *N,N*-diisopropiletilamina (12 μl, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

25 LC-MS: 431,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,72 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,10 y 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

30 **Compuesto 13 (no según la invención)**

(R)-N3-(3-Hidroxi-1-(6-metilpiridin-3-il)propil)-N5-isobutil-N5,4'-dimetilbifenil-3,5-dicarboxamida



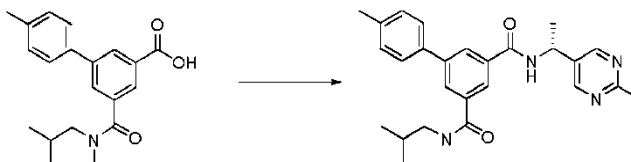
35 A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (15 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0,092 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (7,0 mg, 0,046 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron (R)-3-amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1 (11 mg, 0,069 mmol) (documento WO 2008/130481) y *N,N*-diisopropiletilamina (12 μl, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

LC-MS: 474,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámetros) δ 8,47 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,80-7,73 (m,

3H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,30 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 5,32 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,09 y 3,00 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 3H), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Compuesto 14 (no según la invención)

(R)-N3-Isobutil-N3,4'-dimetil-N5-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)bifenil-3,5-dicarboxamida



5

A una mezcla de ácido 5-(isobutil(metil)carbamoil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (15 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0,092 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (7,0 mg, 0,046 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (9,5 mg, 0,069 mmol) (documento WO 2008/130481) y N,N-diisopropiletilamina (12 µl, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 40-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

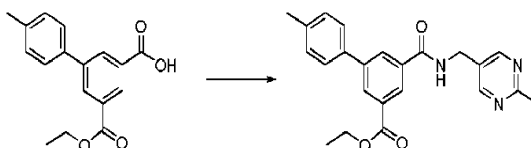
10

LC-MS: 445,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): (rotámeros) δ 8,77 (s, 2H), 8,17 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,27 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 3,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,09 y 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 y 1,98 (m, 1H), 1,65 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,01 y 0,77 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

15

Compuesto 15 (no según la invención)

4'-Metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxilato de etilo



20

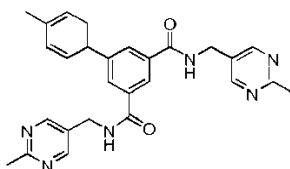
A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico en bruto (450 mg, 1,6 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (610 mg, 3,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (240 mg, 1,6 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadieron (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (290 mg, 2,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se diluyó con una solución ac. NaHCO₃ y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂), proporcionando el producto del título en forma de una espuma de color blanco.

25

LC-MS: 390,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,73 (s, 2H), 8,40 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,26 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,72 (s a, 1H), 4,67 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,43 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,76 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Compuesto 16 (no según la invención)

4'-Metil-N3,N5-bis((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3,5-dicarboxamida



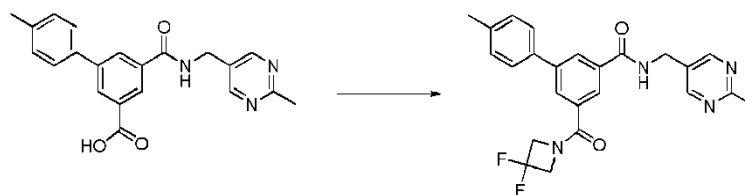
El compuesto del título se aisló en forma de una espuma de color blanco en la preparación del compuesto 15 en forma del ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico que contenía parte de 4'-metilbifenil-3,5-dicarboxílico en bruto.

LC-MS: 467,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,66 (s, 4H), 8,09 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,95 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 4,61 (d, 4H, J = 6,0 Hz), 2,71 (s, 6H), 2,39 (s, 3H).

35

Compuesto 17 (no según la invención)

5-(3,3-Difluoroazetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida

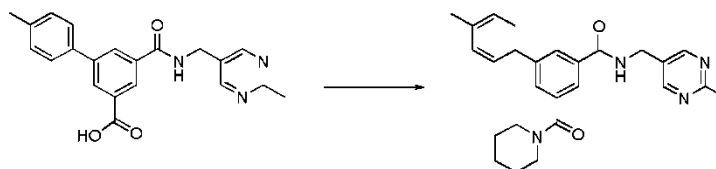


5 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,7 mg, 0,030 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron 3,3-difluoroazetidina (4,2 mg, 0,046 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 21,2 mm, columna C 18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

LC-MS: 437,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 2H), 8,26 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,06 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,77 (s a, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,56 (s a, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

10 **Compuesto 18 (no según la invención)**

4'-Metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(piperidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

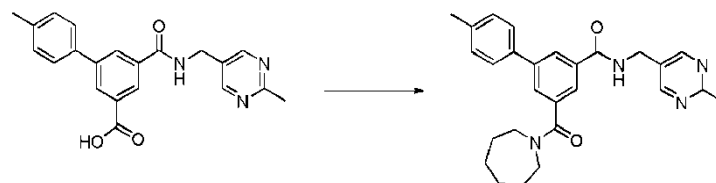


15 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,7 mg, 0,030 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron piperidina (3,9 mg, 0,046 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

20 LC-MS: 429,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (s, 2H), 8,17 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,74 (s a, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,71 (s a, 4H), 1,56 (s a, 2H).

Compuesto 19 (no según la invención)

5-(Azepano-1-carbonil)-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida

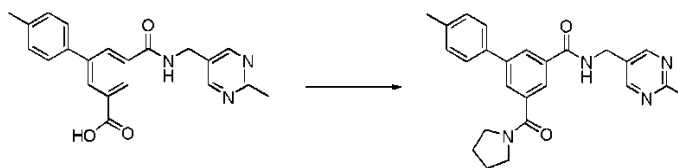


25 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,7 mg, 0,030 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron hexahidro-1H-azepina (4,5 mg, 0,046 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo una espuma de color blanco.

30 LC-MS: 443,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (s, 2H), 8,17 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,77 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,70 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 6H).

Compuesto 20 (no según la invención)

35 **4'-Metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida**

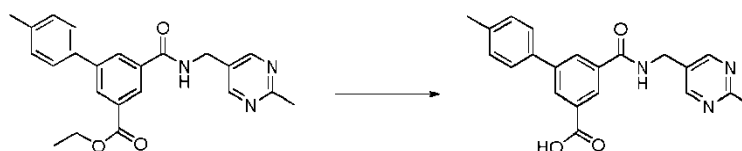


5 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,7 mg, 0,030 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron pirrolidina (3,2 mg, 0,046 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

10 LC-MS: 415,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,27 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,68 (s, 2H), 8,20 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,93 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 4H).

Compuesto 21 (no según la invención)

Ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico

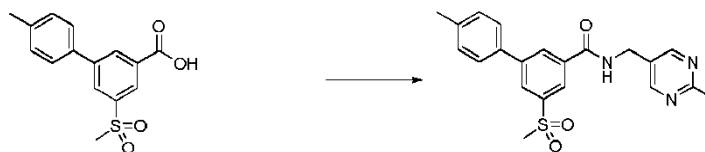


15 Una mezcla de 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxilato de etilo (275 mg, 0,706 mmol), hidróxido de litio (85 mg, 3,5 mmol), THF (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 4-5. El precipitado se recogió por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y se concentró, proporcionando algo de producto adicional.

20 LC-MS: 362,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 13,33 (s, 1H), 9,36 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,69 (s, 2H), 8,41 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,36 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Compuesto 22 (no según la invención)

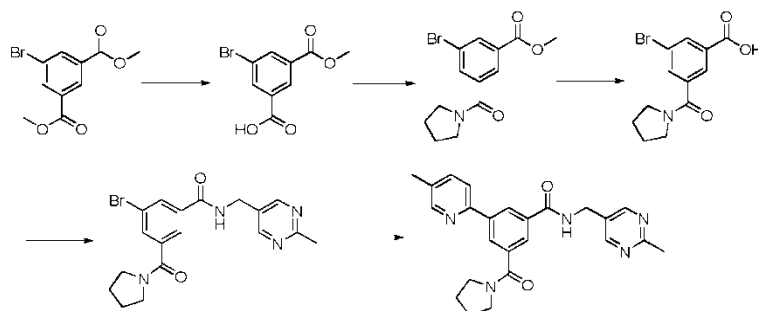
4'-Metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida



25 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (45 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (59 mg, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (24 mg, 0,15 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (29 mg, 0,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (54 µl, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN al 30-60 %-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color blanco. LC-MS: 396,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,45 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,70 (s, 2H), 8,45 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,33 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,52 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Compuesto 28

35 **3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida**



A) Ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico

5 En un matraz de fondo redondo se cargaron 5-bromoisoftalato de dimetilo (0,50 g, 1,8 mmol), hidróxido de bario octahidrato (0,43 g, 1,4 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl (solución 2 N de éter etílico, 10 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 13,70 (a, 1H), 8,42 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

B) 3-Bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato de metilo

10 A una mezcla de ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (1,8 g, 5,6 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,1 g, 11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,7 g, 11 mmol), cloruro de metileno (20 ml) se le añadieron pirrolidina (0,58 g, 8,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,9 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con cloruro de metileno (200 ml). La fase orgánica se lavó con BaHCO₃ ac., K₂HPO₄ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna sobre gel de sílice, EtOAc al 0-100%/hexano), proporcionando el producto deseado en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80-7,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 4H).

C) Ácido 3-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoico

20 En un matraz de fondo redondo se cargaron 3-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato de metilo (0,86 g, 2,5 mmol), hidróxido de litio (0,071 g, 3,0 mmol), metanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se retiró a presión reducida. La fase acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl ac. 1 N y después se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 13,54 (a, 1H), 8,09 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90-1,80 (m, 4H).

D) 3-Bromo-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida

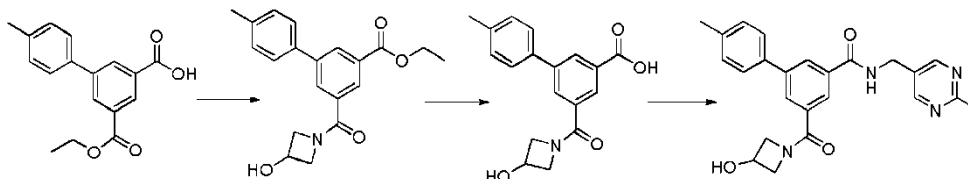
30 En un matraz de fondo redondo se cargaron ácido 3-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoico (340 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,39 g, 2,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,2 g, 1,5 mmol), cloruro de metileno (10 ml), 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) y (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (240 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se lavó con Na₂HPO₄ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite. LC-MS: 404,8 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,68 (s, 2H), 7,95 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,61 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 4H).

E) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida

40 Una mezcla de 3-bromo-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida (25 mg, 0,059 mmol), 5-metil-2-(tributilestannil)piridina (40 mg, 0,10 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg, 0,0043 mmol) y tolueno (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 416,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,29 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,62 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 4H).

45 Compuesto 29 (no según la invención)

5-(3-Hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida**A) 5-(3-Hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo**

5 A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (2,0 g, 7,0 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,7 g, 14 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,1 g, 7,0 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (1,2 g, 10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,7 ml, 21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se lavó con salmuera y una solución ac. de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂), proporcionando un jarabe. LC-MS: 340,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,34 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,19 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,75 (s a, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,25 (s a, 1H), 4,10 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

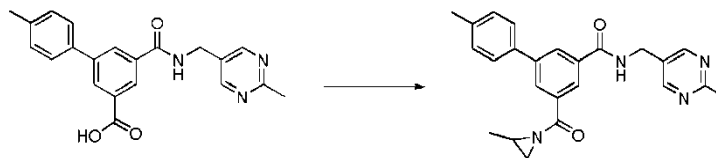
B) Ácido 5-(3-Hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

15 Una mezcla de 5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 5,9 mmol), hidróxido de litio (0,56 g, 24 mmol), metanol (100 ml) y agua (10 ml) se agitó a ta durante 4 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 312,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 13,30 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,79 (s a, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (s a, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,84 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,37 (s, 3H).

C) 5-(3-Hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida

25 A una mezcla de ácido 5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (350 mg, 1,1 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (430 mg, 2,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (170 mg, 1,1 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (210 mg, 1,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se lavó con agua y una solución ac. de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 20-60 %/agua [Et₂NH 10 mM]), produciendo un sólido de color blanco.

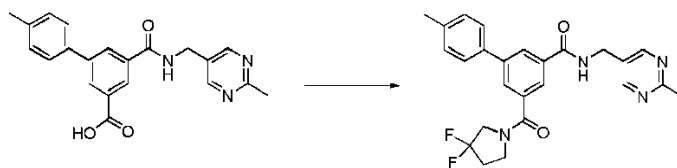
30 LC-MS: 417,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,73 (s, 2H), 8,22 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,03 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,01 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,66-4,55 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Compuesto 31 (no según la invención)**4'-Metil-5-(2-metilaziridina-1-carbonil)-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida**

35 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,7 mg, 0,030 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron 2-metilaziridina (3,5 mg, 0,061 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

40 LC-MS: 401,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,74 (s, 2H), 8,28-8,13 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,02 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,50 y 1,45 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Compuesto 34 (no según la invención)**5-(3,3-Difluoropirrolidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)bifenil-3-carboxamida**

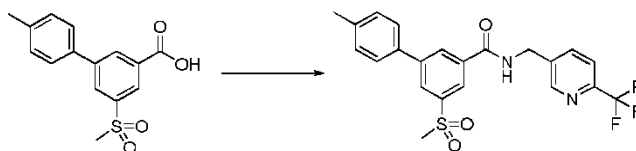


5 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((2-metilpirimidin-5-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12 mg, 0,061 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (5 mg, 0,030 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (9 mg, 0,061 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (21 µl, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

LC-MS: 451,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,73 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,03-3,75 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

10 Compuesto 37 (no según la invención)

4'-Metil-5-(metilsulfonyl)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

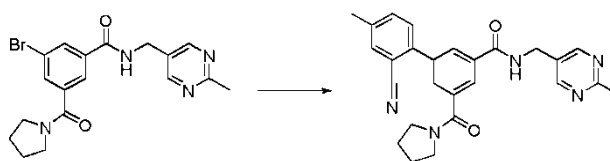


15 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53 mg, 0,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (21 mg, 0,14 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina (36 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (48 µl, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN al 40-80 %-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color blanco.

20 LC-MS: 449,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,77 (s, 1H), 8,35 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,21 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,78 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Compuesto 39 (no según la invención)

2'-Ciano-4'-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

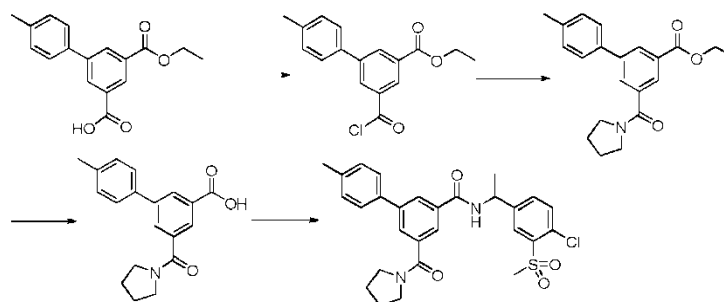


25 En un reactor a presión Parr se cargaron 3-bromo-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida (240 mg, 0,48 mmol), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (160 mg, 0,58 mmol) (documento WO 2008/130481), tolueno (5 ml), etanol (1 ml), carbonato de cesio (170 mg, 0,52 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,024 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y después HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

35 LC-MS: 440,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,6, 9,7 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,51-3,43 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 4H).

Compuesto 45 (no según la invención)

N-(1-(4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)etil)-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida



A) 5-(Clorocarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

5 A una solución agitada de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (5,0 g, 18 mmol), DMF (0,05 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (2,23 ml, 26,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido en bruto para la reacción de la siguiente etapa.

B) 4'-Metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de etilo

10 A una solución agitada de 5-(clorocarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (5,5 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0°C se le añadieron lentamente pirrolidina (2,6 g, 36 mmol) y trietilamina (7,6 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se lavó con salmuera, una solución ac. de Na_2CO_3 y agua. La fase orgánica separada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-100 %/hexano), proporcionando el compuesto deseado.

C) Ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico

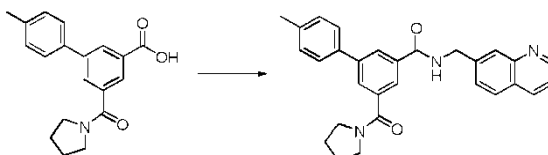
15 Una mezcla de 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de etilo (3,94 g, 11,7 mmol), hidróxido de litio (0,65 g, 27,1 mmol), MeOH (250 ml) y agua (40 ml) se agitó a ta durante 20 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a $\text{pH} = 2-3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron, produciendo el producto en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 310,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 13,29 (s, 1H), 8,21 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,99 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,98 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,50 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,43 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,98-1,78 (m, 4H).

D) N-(1-(4-Cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etil)-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

25 A una solución de ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (17 mg, 0,055 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron 1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etanamina (50 mg, 0,21 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (80 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (80 μl , 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 50°C . El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: 525,6 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,18 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,0-7,85 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,30-5,20 (m, 1H), 3,50 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,46-3,35 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 4H), 1,53 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

Compuesto 49 (no según la invención)

4'-Metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-N-(quinolin-7-ilmetil)bifenil-3-carboxamida



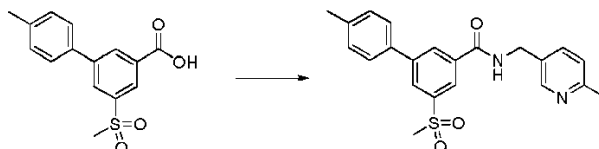
35 A una solución de ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (17 mg, 0,055 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron quinolin-7-ilmetanamina (34 mg, 0,22 mmol) (documento WO 2008/130481), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (80 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (80 μl , 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título.

40 LC-MS: 450,5 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,92 (dd, 1H, $J = 4,1, 1,4$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,12 (t, 1H,

J = 1,7 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H, J = 9,9, 1,4 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,3, 4,3 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,76 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,91 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,47 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 4H).

Compuesto 58 (no según la invención)

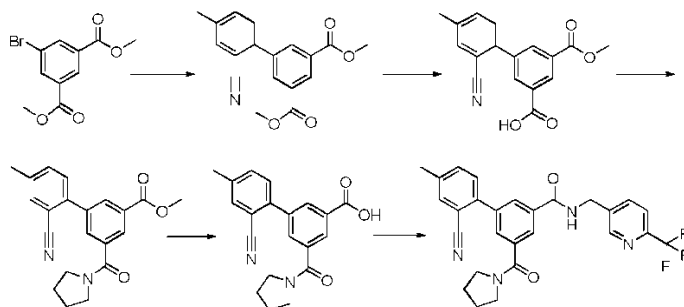
5 4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida



A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53 mg, 0,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (21 mg, 0,14 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (25 mg, 0,21 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (48 μl , 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; 30-80 % CH_3CN -agua [Et_2NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color blanco. LC-MS: 395,5 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,73 (s, 1H), 4,66 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,11 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

15 Compuesto 62 (no según la invención)

2'-Ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



A) 2'-Ciano-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Un reactor de presión Parr se cargó con 5-bromoisoftalato de dimetilo (1,3 g, 4,8 mmol), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (2,0 g, 5,9 mmol), tolueno (25 ml), etanol (5 ml), carbonato de cesio (1,7 g, 5,2 mmol) y agua (2,5 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces antes de añadir *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (280 mg, 0,24 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 310,5 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 1,1, 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 6H), 2,46 (s, 3H).

B) Ácido 2'-ciano-5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2'-ciano-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,5 g, 4,4 mmol), etanol (100 ml), 1,4-dioxano (20 ml), y una solución de hidróxido sódico (0,17 g, 4,4 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 4 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado ácido 2'-ciano-5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,58 (a, 1H), 8,56 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). También se aisló 5-metil 2'-ciano-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de 3-etilo en forma de un sólido de color blanco.

C) 2'-Ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de ácido 2'-ciano-5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (0,20 g, 0,68 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,26 g, 1,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,21 g, 1,4 mmol) y cloruro de metileno (10 ml) se le añadieron pirrolidina (0,072 g, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml,

1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna sobre gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexano), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 349,0 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) 8,14 (s, 1H), 8,12 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H).

B) Ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2'-ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,46 mmol), hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol), metanol (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 335,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,14 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 4H).

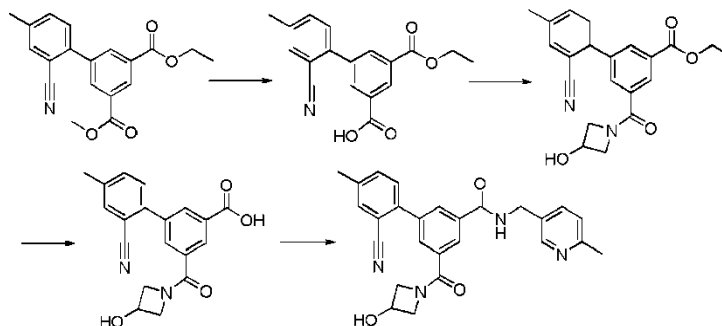
C) 2'-Ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (52 mg, 0,27 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (35 mg, 0,27 mmol), cloruro de metileno (4 ml), 4-dimetilaminopiridina (1 mg), y C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina (47 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con Na₂HPO₄ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 493,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,67 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6 Hz, 6,0 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 1,1, 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 0,44, 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 4H).

Compuesto 63 (no según la invención)

2'-Ciano-5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



A) Ácido 2'-ciano-5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-metil 2'-ciano-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (0,12 g, 0,33 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), y una solución de hidróxido de litio (9 mg, 0,4 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

B) 2'-Ciano-5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de ácido 2'-ciano-5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (120 mg, 0,61 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (93 mg, 0,61 mmol) y cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (67 mg, 0,61 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 365,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 5,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,35-4,34 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

C) Ácido 2'-ciano-5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2'-ciano-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (25 mg, 0,066 mmol), hidróxido sódico (10 mg, 0,25 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl ac. 1 N (3 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂, y la fase de CH₂Cl₂ se concentró a sequedad, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 337,5 [M+1]⁺.

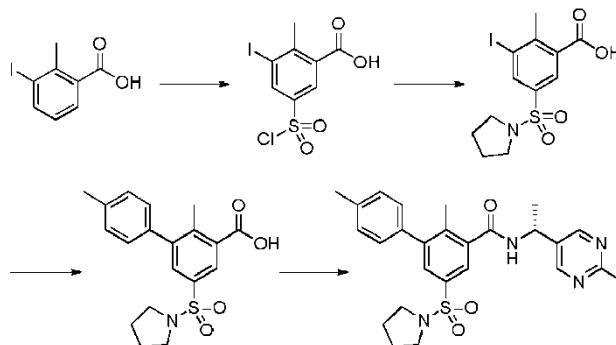
D) 2'-Ciano-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2'-ciano-4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (80 mg, 0,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (64 mg, 0,42 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,83 mmol), cloruro de metileno (5 ml) y clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (45 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 441,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68-4,57 (m, 4H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Compuesto 65 (no según la invención)

(R)-2,4'-Dimetil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxamida



A) Ácido 5-(clorosulfonil)-3-yodo-2-metilbenzoico

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido clorosulfónico (3,80 ml, 57,2 mmol) y se añadió en porciones ácido 3-yodo-2-metilbenzoico (5,00 g, 19,1 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 95 °C durante dos horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y los sólidos formados se recogieron y se secaron, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

B) Ácido 3-yodo-2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 5-(clorosulfonil)-3-yodo-2-metilbenzoico (1,00 g, 2,77 mmol), pirrolidina (0,278 ml, 3,33 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y piridina (0,20 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto en forma de un sólido de color amarillo.

C) Ácido 2,4'-dimetil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 3-yodo-2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico (1,00 g, 2,53 mmol), ácido p-tolilborónico (0,378 g, 2,78 mmol), tolueno (10 ml), etanol (3 ml), carbonato de cesio (0,907 g, 2,78 mmol) y agua (1 ml) en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (146 mg, 0,126 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano), produciendo un sólido de color amarillo.

D) (R)-2,4'-Dimetil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxamida

Un vial de reacción se cargó con ácido 2,4'-dimetil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol), (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (20 mg, 0,14 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (106 mg, 0,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (39 µl, 0,22 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,33 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto en forma de un sólido de color pardo claro.

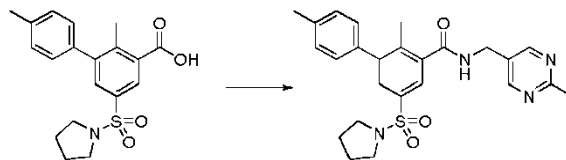
LC-MS: 479,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,13 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,61 (d, J = 1,87 Hz,

1H), 7,54 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,68 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,68 Hz, 2H), 5,15 (t, J = 7,45 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 6,72 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (t, J = 6,72 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

Compuesto 67 (no según la invención)

2,4'-Dimetil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxamida

5



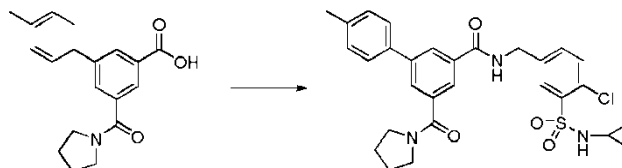
Un vial de reacción se cargó con ácido 2,4'-dimetil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol), (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (18 mg, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (106 mg, 0,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (39 μ l, 0,22 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,33 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto en forma de un sólido de color blanco.

10

LC-MS: 465,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,14 (t, J = 6,16 Hz, 1H), 8,69(s, 2H), 7,65 (d, J = 1,93 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,93 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,73 Hz, 2H), 7,26(d, J = 7,73 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,78 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,70 (t, J = 6,67 Hz, 4H).

Compuesto 73 (no según la invención)

15 **N-(4-Cloro-3-(N-ciclopropilsulfamoil)encil)-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida**



A una solución de ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (60 mg, 0,19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadieron 5-(aminometil)-2-cloro-N-ciclopropilbencenosulfonamida (80 mg, 0,31 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (150 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (150 μ l, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando un sólido de color claro.

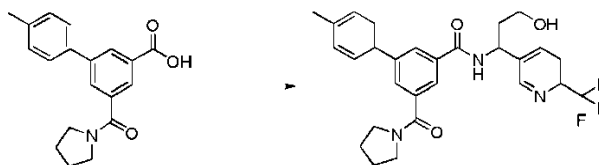
20

LC-MS: 552,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,39 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 8,23 (t, 2H, J = 1,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,95 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 7,92 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,58 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,43 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 4H), 0,50-0,32 (m, 4H).

25

Compuesto 83 (no según la invención)

N-(3-Hidroxi-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida



A una solución de ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (17 mg, 0,055 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron 3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol (47 mg, 0,21 mmol) (documento WO 2008/130481), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (80 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 30 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando un sólido de color blanco.

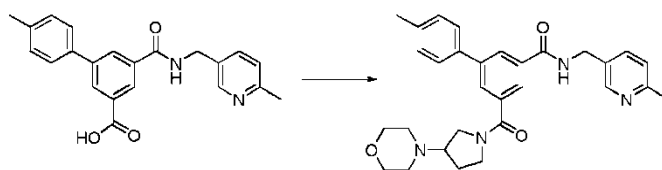
30

LC-MS: 512,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, J = 8,0, 1,3 Hz), 8,0-7,85 (m, 3H), 7,66 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,4-5,25 (m, 1H), 4,71 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 3,60-3,35 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 4H).

35

Compuesto 86 (no según la invención)

4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(3-morfolinopirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

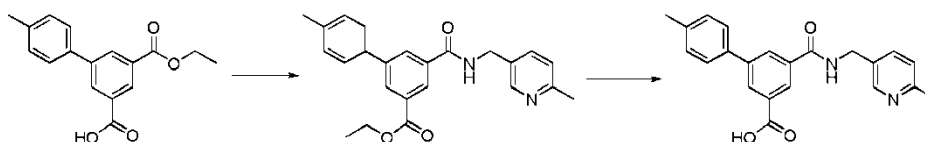


5 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (55 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (23 mg, 0,15 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadieron 4-(pirrolidin-3-il)morfolina (48 mg, 0,30 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (53 μl , 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-60 %/agua [Et_2NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

10 LC-MS: 499,7 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,43 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,31-7,27 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,95-3,20 (m, 8H), 2,90 (m, 1H), 2,65-2,10 (m, 11H), 1,85 (m, 1H).

Compuesto 87 (no según la invención)

Ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico



A) 4'-Metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxilato de etilo

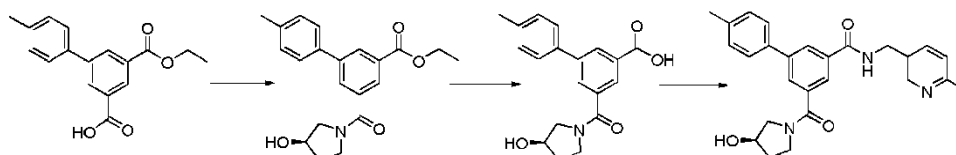
15 A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (1,5 g, 5,3 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,0 g, 10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,32 g, 2,1 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (0,97 g, 7,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se lavó con agua y una solución ac. de Na_2CO_3 , se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando una espuma de color blanco. LC-MS: 389,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,53 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,39 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,29 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,26 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (m, 1H), 4,67 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,42 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

B) Ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico

25 Una mezcla de 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxilato de etilo (1,02 g, 2,62 mmol), hidróxido de litio (310 mg, 13 mmol), EtOH (100 ml) y agua (10 ml) se agitó a ta durante una noche. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua (50 ml) y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 4. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron, produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 361,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,5 (s, 1H), 9,34 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,44 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,41 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,34 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,29 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,49 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Compuesto 94 (no según la invención)

(R)-5-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



35

A) 5-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (R)-etilo

40 A una mezcla de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (1,50 g, 5,28 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,0 g, 10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,404 g, 2,64 mmol) y CH_2Cl_2 (30 ml) se le añadieron (R)-3-hidroxi-pirrolidina (0,92 g, 10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de

silíce (EtOAc al 100 %), proporcionando una espuma de color blanco. LC-MS: 354,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,32 (s, 1H), 8,16 y 8,12 (s a, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,63 y 4,49 (s a, 1H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,95-3,40 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

B) Ácido (R)-5-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

- 5 Una mezcla de 5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de (R)-etilo (1,25 g, 3,54 mmol), hidróxido de litio (0,42 g, 18 mmol), metanol (50 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta durante 4 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando una espuma de color blanco. LC-MS: 326,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,33 (m, 1H), 8,11 y 8,10 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,98 y 7,97 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,51 y 4,38 (m, 1H), 3,85-3,35 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H).

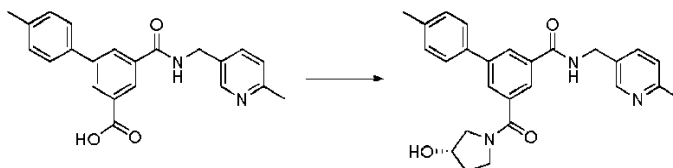
C) (R)-5-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

- 15 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (55 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (23 mg, 0,15 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (R)-3-hidroxi-pirrolidina (26 mg, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (53 µl, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-60 %/agua [Et₂NH 10 mM]) y después por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂), proporcionando una espuma de color blanco.

- 20 LC-MS: 430,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,19 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,50 y 4,37 (m, 1H), 3,85-3,30 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H).

Compuesto 95 (no según la invención)

(S)-5-(3-Hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

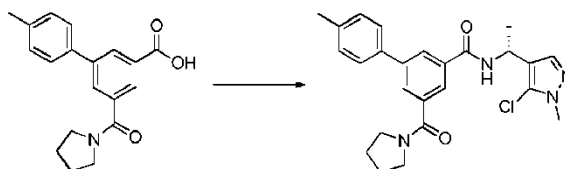


- 25 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (55 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (23 mg, 0,15 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (S)-3-hidroxi-pirrolidina (26 mg, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (53 µl, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 30-60 %/agua [Et₂NH 10 mM]) y después por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂), proporcionando una espuma de color blanco.

- 30 LC-MS: 430,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,19 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,50 y 4,37 (m, 1H), 3,81-3,30 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H).

Compuesto 108 (no según la invención)

- 35 **(R)-N-(1-(5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida**



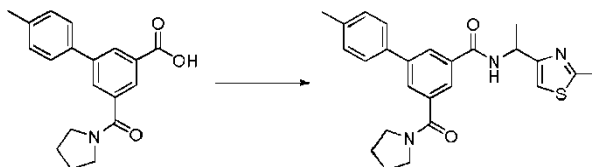
- 40 Un vial de 20 ml se cargó con ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,097 mmol), clorhidrato de (R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina (24 mg, 0,12 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (92 mg, 0,24 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,068 ml, 0,39 mmol), y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, obteniendo el producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

LC-MS: 451,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,87 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 1,61 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,61 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 5,16-5,12 (m, 1H),

3,76 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,70 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,70 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,47 (d, J = 7,45 Hz, 3H).

Compuesto 111 (no según la invención)

4'-Metil-N-(1-(2-metiltiazol-4-il)etil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida



5

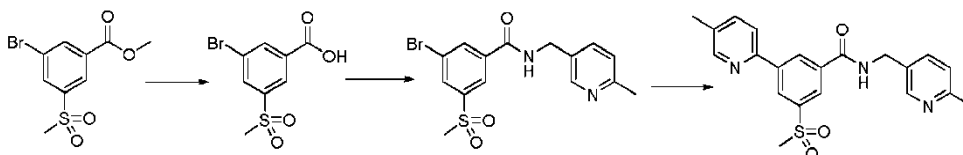
Un vial de 20 ml se cargó con ácido 4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,097 mmol), clorhidrato de 1-(2-Metiltiazol-4-il)-etilamina (22 mg, 0,12 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (92 mg, 0,24 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,068 ml, 0,39 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, obteniendo el producto en forma de un sólido de color melocotón claro.

10

LC-MS: 434,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,01 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,59 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 1,99 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,99 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,95 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 0,99 Hz, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,53 (d, J = 7,26 Hz, 3H).

15 **Compuesto 113 (no según la invención)**

3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonil)benzamida



A) Ácido 3-bromo-5-(metilsulfonil)benzoico

Una mezcla de 3-bromo-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (0,65 g, 2,2 mmol), hidróxido de litio (0,26 g, 11 mmol), tetrahidrofurano (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, produciendo un sólido de color blanco. LC-MS: 278,6 [M-1]⁻; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 3,13 (s, 3H).

20

B) 3-Bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonil)benzamida

A una mezcla de ácido 3-bromo-5-(metilsulfonil)benzoico (630 mg, 2,2 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (860 mg, 4,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (140 mg, 0,90 mmol) y CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (550 mg, 4,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y una solución ac. de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexano), proporcionando un sólido de color blanco. LC-MS: 385,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,23 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,19 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (s a, 1H), 4,63 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,09 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

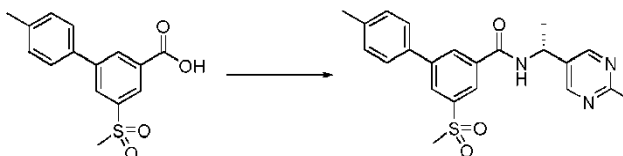
30

C) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonil)benzamida

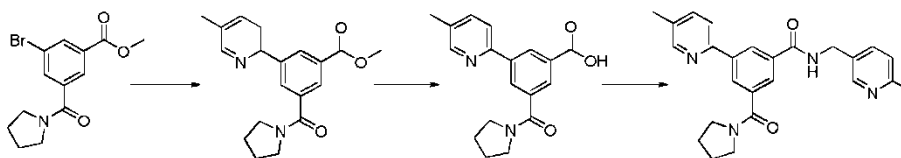
Una mezcla de 3-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonil)benzamida (71 mg, 0,18 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (91 mg, 0,23 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 0,0093 mmol) y tolueno (2,0 ml) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió para permitir que el producto precipitase. El disolvente se desechó y los sólidos precipitados se aclararon con hexano y después se purificaron por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN al 30-70 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

40

LC-MS: 396,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,72 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,69 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,53 (m, 2H), 8,34 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,86 (s a, 1H), 4,67 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Compuesto 116 (no según la invención)**(R)-4'-Metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida**

5 A una solución de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (1,0 g, 3,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (900 mg, 5,58 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (3,0 g, 7,89 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice y HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro. LC-MS: 410,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,75 (s, 2H), 8,44 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,33 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 5,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 122**3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida**

15 **A) Metil 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato**

[0477] Una mezcla de 3-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato de metilo (1,2 g, 3,8 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (0,90 ml, 2,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100 mg, 0,086 mmol) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se aclaró con hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando otro extracto del producto deseado. LC-MS: 325,1 [M+1]⁺.

B) Ácido 3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoico

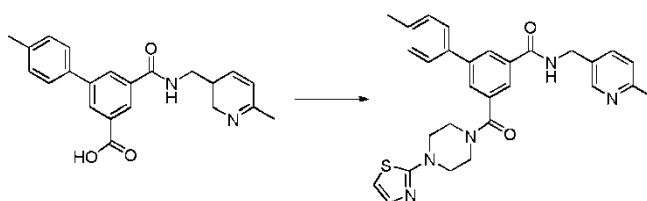
25 En un matraz de fondo redondo se cargaron 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato de metilo (0,80 g, 2,47 mmol), metanol (40 ml), hidróxido sódico (0,20 g, 5,0 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 1 N (10 ml), se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado. LC-MS: 311,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,61 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 4H).

C) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida

35 En un matraz de fondo redondo se cargaron ácido 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoico (80 mg, 0,26 mmol), (6-metilpiridin-3-il)metanamina (60 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (90 mg, 0,47 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (80 mg, 0,52 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

40 LC-MS: 415,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,56 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 4H).

Compuesto 127 (no según la invención)**4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida**

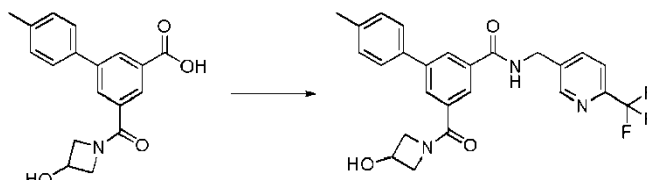


5 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,083 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 2-(piperazin-1-il)tiazol (40 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (80 mg, 0,21 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 512,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,27 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,44 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,32 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

10 **Compuesto 130 (no según la invención)**

5-(3-Hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metil-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

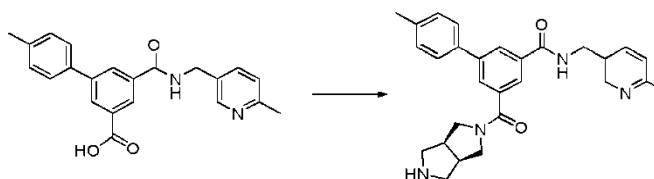


15 A una solución de ácido 5-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadieron C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina (70 mg, 0,40 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (200 mg, 0,53 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ l, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando un sólido de color blanco.

20 LC-MS: 470,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,42 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,96 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,79 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 140 (no según la invención)

4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bifenil-3-carboxamida

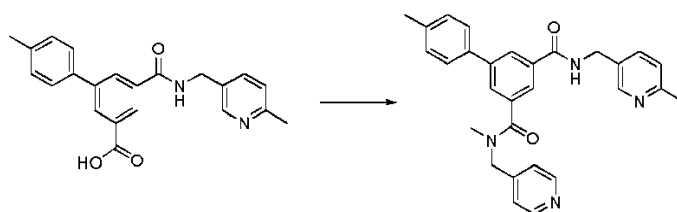


25 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (25 mg, 0,069 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (30 mg, 0,14 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (60 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, produciendo un producto Boc protegido en forma de un sólido de color blanco, que se disolvió en cloruro de metileno (3,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN al 20-60 %/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando el producto en forma de una espuma de color blanco.

35 LC-MS: 455,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 8,44 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,95-7,80 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,31 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,90-3,15 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,85-2,60 (m, 4H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 162 (no según la invención)

N3,4'-Dimetil-N5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N3-(piridin-4-ilmetil)bifenil-3,5-dicarboxamida

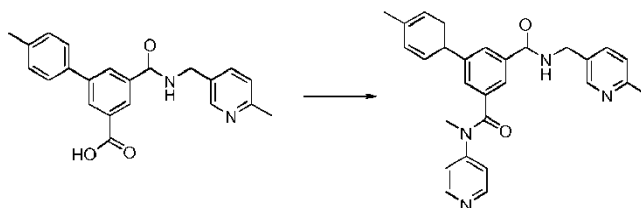


5 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (60 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron metil-piridin-4-ilmetil-amina (50 mg, 0,41 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (140 mg, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (140 μ l, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto en forma de un sólido de color pardo claro.

LC-MS: 465,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): (rotomers) 9,29 (m, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,44 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,95-7,55 (m, 5H), 7,48-7,15 (m, 5H), 4,74 (s a, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 3,00 y 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 y 2,33 (s, 3H).

10 Compuesto 163 (no según la invención)

N3,4'-Dimetil-N5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N3-(piridin-4-il)bifenil-3,5-dicarboxamida

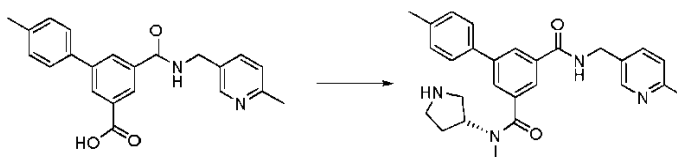


15 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,134 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron *N*-metilpiridin-4-amina (40 mg, 0,37 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

20 LC-MS: 451,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,20 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,48-8,38 (m, 3H), 8,12 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,30-7,15 (m, 5H), 4,45 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Compuesto 165 (no según la invención)

(R)-N3,4'-Dimetil-N5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N3-(pirrolidin-3-il)bifenil-3,5-dicarboxamida

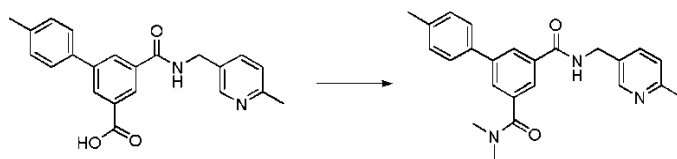


25 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (*R*)-*N*-metilpirrolidin-3-amina (50 mg, 0,50 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

30 LC-MS: 443,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,26 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,43 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,31 (d, 2H J = 7,9 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,65-3,05 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 y 2,17 (rotomers: s, 3H), 2,05-1,65 (m, 3H).

Compuesto 166 (no según la invención)

N3,N3,4'-Trimetil-N5-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3,5-dicarboxamida

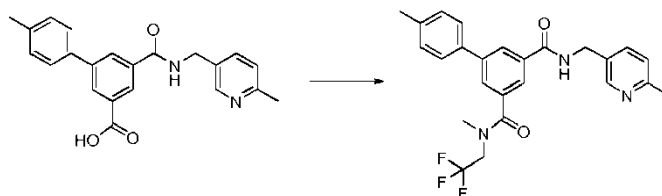


5 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (60 mg, 0,74 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color pardo claro.

LC-MS: 388,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,44 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,90-7,60 (m, 5H), 7,31 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

10 **Compuesto 168 (no según la invención)**

N3,4'-Dimetil-N5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N3-(2,2,2-trifluoroetil)bifenil-3,5-dicarboxamida

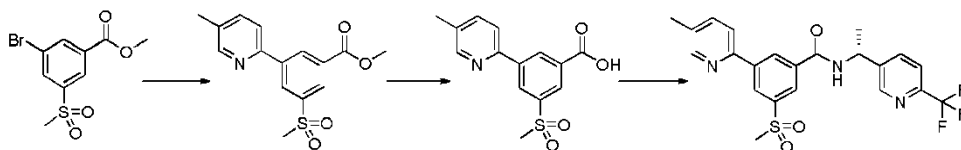


15 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadieron clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (60 mg, 0,40 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 LC-MS: 456,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,31 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,90-7,60 (m, 5H), 7,32 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,45-4,10 (m, 2H), 3,07 (s a, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 181(no según la invención)

(R)-3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



25 **A) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo**

Una mezcla de 3-bromo-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (1,2 ml, 3,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg, 0,17 mmol) y tolueno (10 ml) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se aclaró con hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (432 mg). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando otro extracto del producto en forma de un sólido de color amarillo claro (200 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,91 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

B) Ácido 3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)benzoico (sal HCl)

35 En un matraz de fondo redondo se cargaron 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (0,60 g, 1,96 mmol), hidróxido de bario octahidrato (1,23 g, 3,90 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla se acidificó con HCl (solución 2 M de éter etílico, 20 ml). La mezcla se concentró, proporcionando una mezcla del producto deseado y BaCl₂ en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 40 % de pureza). LC-MS: 291,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H),

40

3,38 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

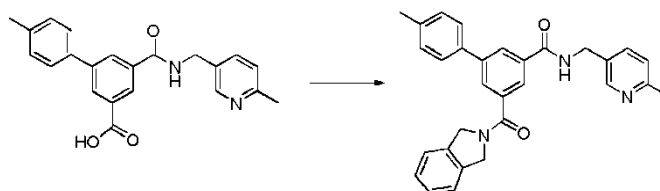
C) (R)-3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

5 En un matraz de fondo redondo se cargaron ácido 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(metilsulfonil)benzoico (mezcla al 40 % con BaCl₂, 250 mg, 0,34 mmol), (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (130 mg, 0,69 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (130 mg, 0,69 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (100 mg, 0,69 mmol), trietilamina (87 mg, 0,86 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

10 LC-MS: 464,8 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 8,74 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Compuesto 185 (no según la invención)

5-(Isoindolin-2-carbonil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

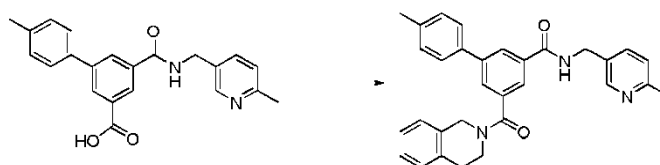


15 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron isoindolina (40 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color amarillo.

20 LC-MS: 461,9 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,27 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,26 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,02 (s a, 2H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,49 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 187 (no según la invención)

4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)bifenil-3-carboxamida

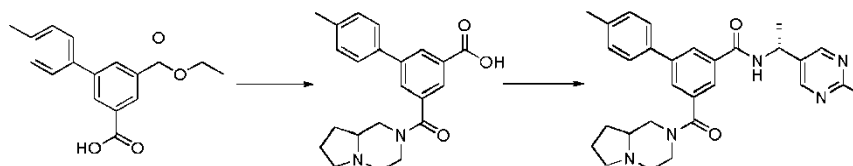


25 A una solución de ácido 4'-metil-5-((6-metilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (50 mg, 0,38 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color amarillo.

30 LC-MS: 476 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,27 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,25 (s a, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,35-7,00 (m, 7H), 4,81 y 4,61 (s a, 2H), 4,48 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,88 y 3,60 (s a, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 191 (no según la invención)

35 **4'-Metil-N-((R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(octahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)bifenil-3-carboxamida**



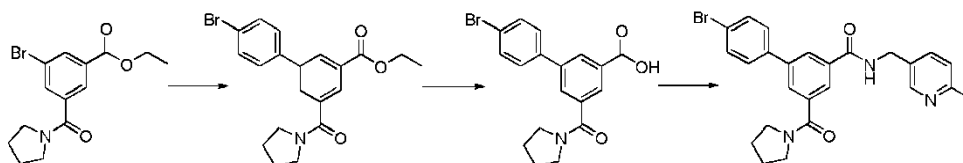
A) Ácido 4'-metil-5-(octahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)bifenil-3-carboxílico

5 A una solución de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (300 mg, 1,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se le añadieron octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (200 mg, 1,58 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,0 g, 2,63 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, produciendo el producto de éster etílico en forma de una espuma de color pardo. Una mezcla del éster etílico obtenido (480 mg, 1,22 mmol), hidróxido de litio (75 mg, 3,1 mmol), MeOH (25 ml) y agua (4 ml) se agitó a ta durante 20 h. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trató con agua y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, produciendo el producto de ácido en forma de un sólido de color claro.

B) 4'-Metil-N-((R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(octahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)bifenil-3-carboxamida

15 A una solución de ácido 4'-metil-5-(octahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (35 mg, 0,25 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 LC-MS: 484,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,73 (s, 2H), 8,19 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,20 (m, 1H), 4,63 y 4,49 (s a, 1H), 3,70-2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20-1,10 (m, 8H), 1,55 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 200 (no según la invención)**25 4'-Bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida****A) 4'-Bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de etilo**

30 A una mezcla de 3-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)benzoato de etilo (3,20 g, 9,81 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (2,17 g, 10,8 mmol), tolueno (40 ml), carbonato de cesio (3,52 g, 10,8 mmol) y agua (5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (567 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexano), proporcionando un jarabe. LC-MS: 404,0 [M+1]⁺.

B) Ácido 4'-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)-bifenil-3-carboxílico

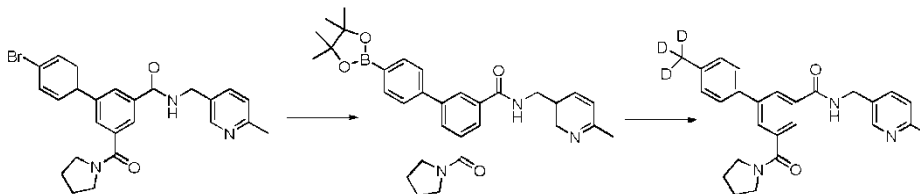
35 Una mezcla de 4'-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxilato de etilo (3,3 g, 8,2 mmol), MeOH (100 ml), agua (20 ml) e hidróxido de litio (0,90 g, 38 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se acidificó con HCl ac. 1 N a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando una espuma de color blanco. LC-MS: 376,1 [M+1]⁺.

40 C) 4'-Bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

45 A una mezcla de ácido 4'-bromo-5-(pirrolidina-1-carbonil)-bifenil-3-carboxílico (1,65 g, 4,41 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,7 g, 8,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,20 g, 1,3 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (0,81 g, 6,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 %/CH₂Cl₂) y la muestra analítica se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH₃CN al 30-80 %-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

50 LC-MS: 480,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,23 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,99 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,94 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,77-7,66 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,93-1,79 (m,

4H).

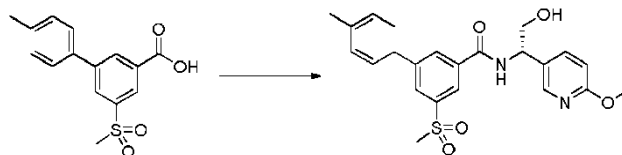
Compuesto 203 (no según la invención)**4'-Metil-d3-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida****5 A) N-((6-Metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-carboxamida**

A una mezcla de 4'-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida (0,47 g, 0,98 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,37 g, 1,5 mmol), acetato potásico (0,29 g, 2,9 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y dimetilsulfóxido (0,2 ml) en una atmósfera de argón se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (24 mg, 0,029 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón a 85 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOH al 0-10 %/CH₂Cl₂), proporcionando una espuma de color pardo. LC-MS: 526,2 [M+1]⁺.

B) 4'-Metil-d3-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida

15 Solución K₂PO₄: Una solución acuosa 2,0 M de K₃PO₄ se desgasificó y se purgó con argón. Solución boronato: N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF (0,8 ml). La solución se desgasificó y se purgó con argón. Solución de catalizador: Se disolvió bien [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,012 mmol) en *N,N*-dimetilformamida desgasificada (5,0 ml). La solución se desgasificó y se purgó con argón. Reacción: En una atmósfera de argón a temperatura ambiente, un vial de reacción pequeño se cargó con 1 ml de la solución de catalizador de color naranja-rojo (es decir 2 mg del catalizador se usó) y yodometano-d₃ (55 mg, 0,38 mmol). Después, se añadió la solución de boronato (0,19 mmol) seguido de 0,30 ml de una solución ac. 2,0 M de K₃PO₄. La mezcla de reacción resultante se calentó en una atmósfera de argón en un baño de aceite a 100 °C durante 20 min. El análisis por LC-MS indicó que no quedaba boronato. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió con 1,0 ml de MeOH, y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN al 30-80 %-agua [Et₂NH 10 mM]; caudal: 20 ml/min).

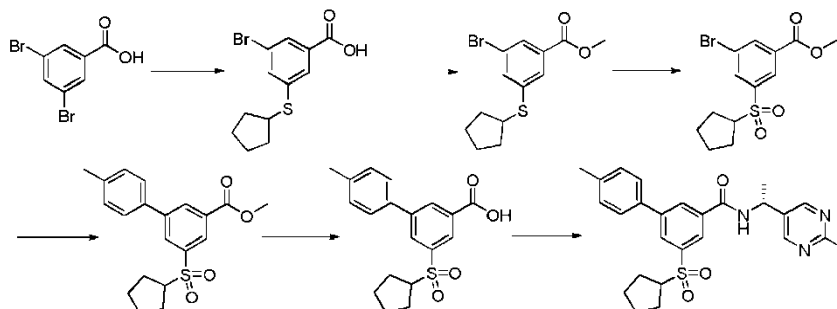
25 LC-MS: 417,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,25 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,21 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,94 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,89 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,93-1,78 (m, 4H).

Compuesto 206 (no según la invención)**(S)-N-(2-Hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-4'-metil-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida**

35 A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (18 mg, 0,12 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (30 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (42 μl, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH₃CN al 30-80 %-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando una espuma de color blanco.

40 LC-MS: 440,9 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,32 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,26 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Compuesto 219 (no según la invención)

(R)-5-(Ciclopentilsulfonil)-4'-metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)bifenil-3-carboxamida**A) Ácido 3-bromo-5-(ciclopentiltio)benzoico**

5 A una mezcla agitada de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,82 g, 20,5 mmol) y DMSO (15 ml) en un matraz que puede cerrarse herméticamente a 0 °C se le añadió lentamente ciclopentanotiol (1,23 ml, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió una solución de ácido 3,5-dibromobenzoico (2,5 g, 8,9 mmol) en DMSO (10 ml). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua y se ajustó a pH 5-6 con HCl (ac.) al 15 % y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron, proporcionando el producto en bruto que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

B) 3-Bromo-5-(ciclopentiltio)benzoato de metilo

15 Una solución de ácido 3-bromo-5-(ciclopentiltio)benzoico (1,49 g, 4,95 mmol) en metanol (40 ml) se trató con cloruro de acetilo (3,87 ml, 54,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/hexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

C) 3-Bromo-5-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo

20 A una solución agitada de 3-bromo-5-(ciclopentiltio)benzoato de metilo (1,2 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0 °C se le añadió lentamente en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (70 % de pureza, 2,35 g, 9,52 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución ac. de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), proporcionando un aceite incoloro.

D) 5-(Ciclopentilsulfonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

25 Un vial para microondas se cargó con 3-bromo-5-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo (0,50 g, 1,44 mmol), ácido *p*-tolilborónico (0,44 g, 3,25 mmol), tolueno (7 ml), y una solución de carbonato de cesio (1,06 g, 3,26 mmol) en agua (0,3 ml). El vial se desgaseó y se purgó con argón, y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación por microondas a 100 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexano), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

E) Ácido 5-(ciclopentilsulfonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

35 A una solución de 5-(ciclopentilsulfonil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (0,34 g, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de litio (1,0 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución acuosa se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

F) (R)-5-(Ciclopentilsulfonil)-4'-metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)bifenil-3-carboxamida

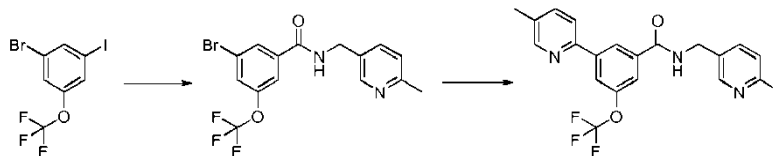
40 A una solución de ácido 5-(ciclopentilsulfonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (40 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (140 µl, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 464,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,75 (s, 2H), 8,47 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,21 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,22 (m, 1H), 3,99

(m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,57 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 220

3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometoxi)benzamida



5 A) 3-Bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometoxi)benzamida

Un vial para microondas de 5 ml se cargó con 1-bromo-3-yodo-5-(trifluorometoxi)benzene (98 mg, 0,27 mmol), (6-metilpiridin-3-il)metanamina (50 mg, 0,41 mmol), molibdeno hexacarbonilo (160 mg, 0,61 mmol), acetato de paladio (8 mg, 0,036 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (120 mg, 0,79 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml). El vial se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 391,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (a, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H).

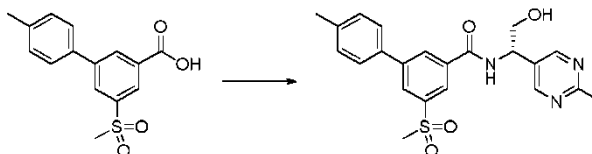
B) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometoxi)benzamida

Una mezcla de 3-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometoxi)benzamida (60 mg, 0,15 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (0,1 ml, 0,3 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,02 mmol) y tolueno (4 ml) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. El análisis por LC-MS indicó un pico fuerte de material de partida. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se aplicó de nuevo a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 401,7 [M+1]⁺; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

25 Compuesto 221 (no según la invención)

(S)-N-(2-Hidroxi-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida

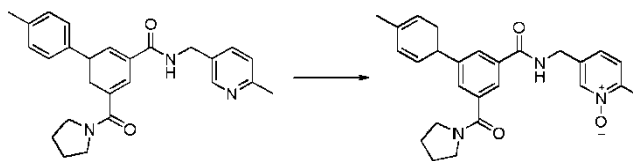


A una mezcla de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (18 mg, 0,12 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (48 mg, 0,18 mmol) (documento WO 2008/130481) y N,N-diisopropiletilamina (42 µl, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió una solución de HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN al 30-80 %-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color blanco.

LC-MS: 426 [M+1]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,78 (s, 2H), 8,32 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,30-8,25 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,30 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, J = 10,8, 4,0 Hz), 4,05 (dd, 1H, J = 10,8, 4,8 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Compuesto 224 (no según la invención)

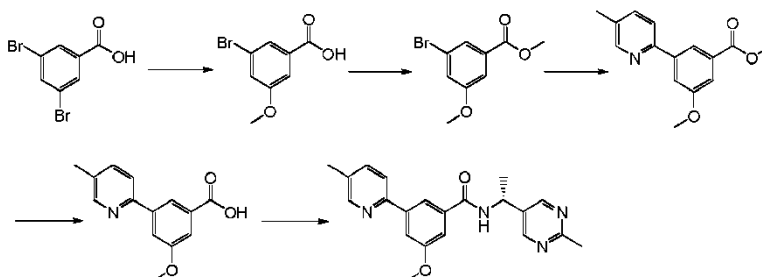
40 1-óxido de 2-metil-5-((4'-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-ilcarboxamido)metil)piridina



5 Un vial de reacción de 20 ml se cargó con 4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(pirrolidina-1-carbonil)bifenil-3-carboxamida (30 mg, 0,073 mmol) y cloruro de metileno (1,0 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido m-cloroperbenzoico (70 % de pureza, 28 mg, 0,11 mmol) en agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h más después de lo cual se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título. LC-MS: 429,6 [M+1]⁺.

Compuesto 225

(R)-3-Metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



10

A) Ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico

15 Un matraz de 3 bocas se cargó con ácido 3,5-dibromobenzoico (1,0 g, 3,6 mmol), solución 4 M de metóxido sódico en metanol (1,2 ml, 4,8 mmol), *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C y después se añadió bromuro de cobre (I) (51 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en HCl ac. 1 N y se ajustó a bajo pH, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El producto en bruto se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 231,2 [M-1]⁻.

B) 3-Bromo-5-metoxibenzoato de metilo

20 A una mezcla agitada de ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico en bruto (40 % de pureza, 0,8 g, 1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se le añadieron DMF (0,1 ml) y cloruro de acetilo (0,2 ml, 3 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente metanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se lavó con una solución ac. de Na₂CO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,76 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

25

C) 3-Metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo

30 Una mezcla de 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (0,1 g, 0,4 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (0,1 ml, 0,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,02 mmol) y tolueno (4 ml) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 257,9 [M+1]⁺.

D) Ácido 3-metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico

35 En un matraz se cargaron 3-metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo (80 mg, 0,2 mmol), hidróxido de bario octahidrato (300 mg, 0,95 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 2 N (solución de éter etílico, 30 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. LC-MS: 244,1 [M+1]⁺.

E) (R)-3-Metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida

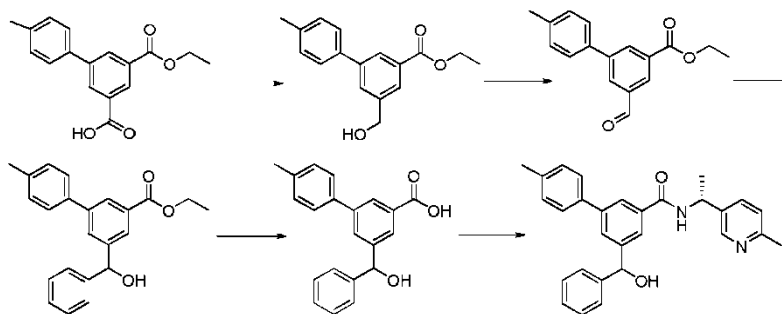
40 En un matraz de fondo redondo se cargaron ácido 3-metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico (26 mg, 0,11 mmol), (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (29 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (41 mg, 0,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (33 mg, 0,21 mmol), trietilamina (22 mg, 0,21 mmol) y cloruro de metileno (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo

se purificó a través de HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 363,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Compuesto 227 (no según la invención)

5-(Hidroxi(fenil)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida



A) 5-(Hidroxi(metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

- 10 A una solución agitada de ácido 5-(etoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (2,66 g, 8,89 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1 M de una solución de borano en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos después de que se completase la adición, y después el baño de refrigeración se retiró. Después de agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de HCl ac. 2 M (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 1 hora a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

B) 5-Formil-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

- 20 Una mezcla de 5-(hidroxi(metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,5 mmol) y óxido de manganeso (IV) (660 mg, 6,6 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró, proporcionando el compuesto del título.

C) 5-(Hidroxi(fenil)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

- 25 Se añadió bromuro de fenilmagnesio (850 mg, 4,7 mmol) a una solución de 5-formil-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (360 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

D) Ácido 5-(hidroxi(fenil)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

- 30 A una solución de 5-(hidroxi(fenil)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (230 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (48 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, acetona-*d*6): 8,14 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,37-7,19 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

E) 5-(Hidroxi(fenil)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

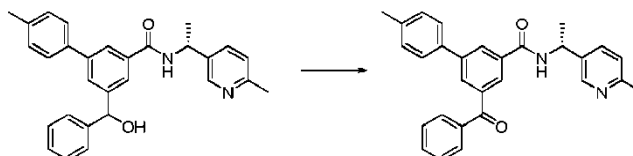
- 40 A una solución de ácido 5-(hidroxi(fenil)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (70 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (500 µl, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 30 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color claro.

LC-MS: 437,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,98 (s a,

1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 5,82 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,17 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 229 (no según la invención)

5 **(R)-5-Benzoil-4'-metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida**

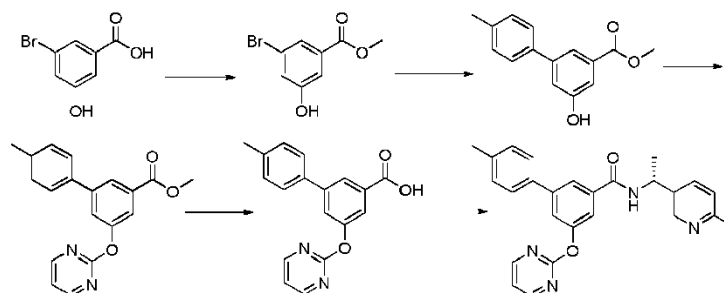


A una solución de 5-(hidroxi(fenil)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida (20 mg, 0,04 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (26 mg, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C, y el análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con Na₂S₂O₃ al 10 %, NaHSO₃ ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando un sólido de color blanco.

LC-MS: 435,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,42 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,16 (s a, 1H), 8,06 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,85-7,55 (m, 8H), 7,33 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,20 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 232 (no según la invención)

(R)-4'-Metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida



A) Éster metílico del ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico

20 A una solución de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (3,41 g, 15 mmol) (*J. Chem. Soc.* 1955, 463) en metanol anhidro (80 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,56 ml, 36 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío, proporcionando el compuesto del título.

B) 5-Hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

25 A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (4,09 g, 17,7 mmol) y ácido p-tolilborónico (2,86 g, 21 mmol) en tolueno (36 ml) se le añadió carbonato de cesio (7,14 g, 22 mmol) en agua (3,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con nitrógeno, y se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,05 g, 0,906 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación por microondas a 110 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

30 **C) 4'-Metil-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo**

35 A una solución agitada de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 55 mg, 1,37 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un sólido de color verde. Un vial para microondas se cargó con el sólido verde resultante, dimetilsulfóxido (8 ml) y 2-cloropirimidina (118 mg, 0,98 mmol). La mezcla se sometió a irradiación por microondas a 100 °C durante 4 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

D) Ácido 4'-metil-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de 4'-metil-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmol) en

tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de litio (0,77 ml, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,63 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,74 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 2,39 (s, 3H).

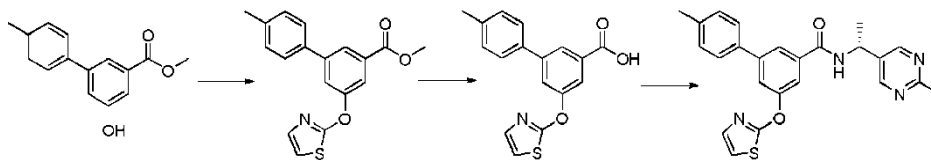
E) (R)-4'-Metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida

A una solución de ácido 4'-metil-5-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico (20 mg, 0,065 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (30 mg, 0,143 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (60 mg, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color claro.

LC-MS: 425,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,97 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,67 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,70-7,62 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,18 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 236 (no según la invención)

(R)-4'-Metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida



A) 4'-Metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,41 mmol), carbonato potásico (114 mg, 0,83 mmol), 2-bromotiazol (0,38 ml, 4,2 mmol), y dimetilsulfóxido (2,5 ml) se agitó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de 4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (560 mg, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de litio (6,7 ml, 17 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl ac. 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el producto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,18 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 2,4, 1,2 Hz), 7,74 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,39 (s, 3H).

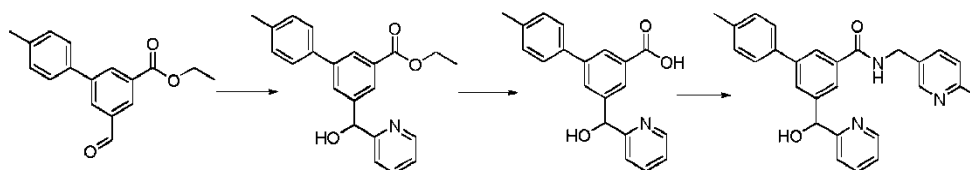
C) (R)-4'-Metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida

A una solución de ácido 4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (45 mg, 0,33 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (150 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color claro.

LC-MS: 431,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,07 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,73 (s, 2H), 8,10 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35-7,25 (m, 4H), 5,18 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 240 (no según la invención)

5-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



A) 5-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo

El reactivo de Grignard se generó por tratamiento de magnesio (100 mg, 4,3 mmol) con una solución de 2-bromopiridina (600 mg, 3,8 mmol) y yodo (30 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 5-formil-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (332 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de 3 ml de H₂SO₄ ac. 2 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía, produciendo un aceite de color amarillo.

B) Ácido 5-(hidroxi-piridin-2-il-metil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se disolvió 5-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo (319 mg, 0,92 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (0,3 ml). A la solución agitada se le añadió hidróxido de litio (120 mg, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió y se acidificó con H₂SO₄ ac. 2 N a pH 5-6 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron, produciendo un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,47 (m, 1H), 8,13 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,02 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (td, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,31 (ddd, 1H, J = 7,6, 5,2, 1,2 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,93 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

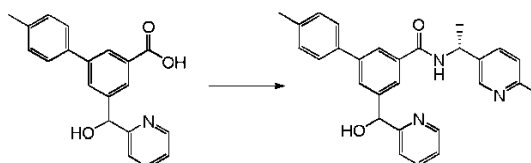
C) 5-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-(hidroxi-piridin-2-il-metil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (40 mg, 0,33 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color claro.

LC-MS: 424,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,15 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,41 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65-7,55 (m, 4H), 7,30 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,22 (m, 2H), 6,26 (s a, 1H), 5,83 (s a, 1H), 4,45 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Compuesto 241 (no según la invención)

5-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

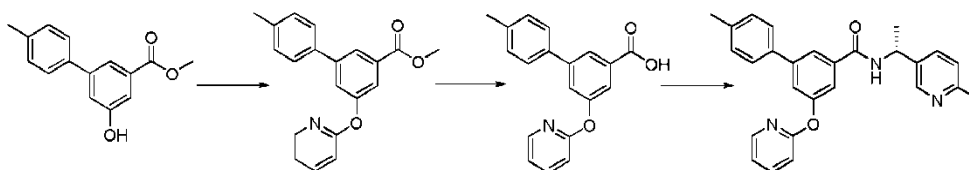


A una solución de ácido 5-(hidroxi-piridin-2-il-metil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (25 mg, 0,078 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (35 mg, 0,17 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (50 mg, 0,13 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando un sólido de color claro.

LC-MS: 438,1 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,45 (s a, 2H), 7,98 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,79 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,22 (m, 2H), 6,25 (s a, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 242 (no según la invención)

(R)-4'-Metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida



A) 4'-Metil-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,41 mmol), carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol), 2-bromopiridina (0,40 ml, 4,2 mmol), y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 4'-metil-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de 4'-metil-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (460 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de litio (5,6 ml, 14 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl ac. 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): 8,17 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,88 (td, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,2, 4,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,38 (s, 3H).

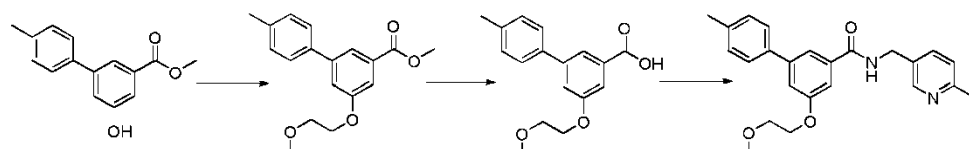
C) (R)-4'-Metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida

A una solución de ácido 4'-metil-5-(piridin-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (70 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (150 mg, 0,39 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 µl, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 424,0 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,97 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,47 (s a, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,02 (s a, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,57 (s a, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,25-7,05 (m, 3H), 5,18 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

25 Compuesto 248 (no según la invención)

5-(2-Metoxietoxi)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



A) 5-(2-metoxietoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,65 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (436 mg, 3,14 mmol), carbonato potásico (434 mg, 3,14 mmol), y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 5-(2-metoxietoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de 5-(2-metoxietoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (703 mg, 2,34 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de litio (9,6 ml, 24 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,84 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,34 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,22 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

C) 5-(2-Metoxietoxi)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

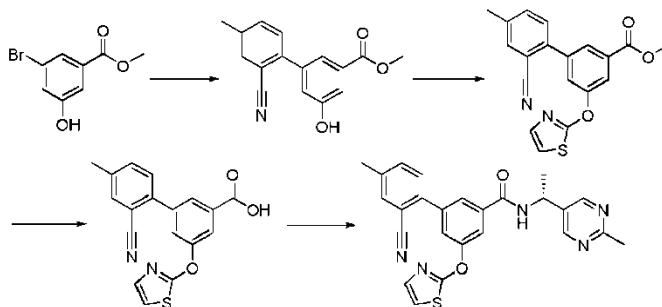
A una solución de ácido 5-(2-metoxietoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (45 mg, 0,37 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-

O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (150 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (150 μ l, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto del título.

5 LC-MS: 391,5 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,13 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,74 (s a, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,40 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,47 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,32 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Compuesto 254 (no según la invención)

(R)-2'-Ciano-4'-metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida



10 A) 2'-Ciano-5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

En una atmósfera de nitrógeno, un matraz se cargó con 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocianuro (2,1 g, 8,2 mmol), éster metílico del ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (1,5 g, 6,2 mmol), fosfato potásico (2,8 g, 13 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (400 mg, 0,35 mmol), 1,4-dioxano (90 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

15

B) 2'-ciano-4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

Una mezcla agitada de 2'-ciano-5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (363 mg, 2,63 mmol), 2-bromotiazol (431 mg, 2,63 mmol), y dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

20

C) Ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico

A una solución de 2'-ciano-4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (112 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió 2,5 M de una solución acuosa de hidróxido de litio (0,72 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución acuosa se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25

D) (R)-2'-Ciano-4'-metil-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxamida

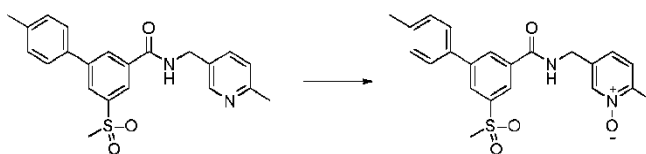
A una solución de ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(tiazol-2-iloxi)bifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,089 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (30 mg, 0,22 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando un sólido de color pardo.

30

35 LC-MS: 455,9 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,07 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,71 (s, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,94 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,83 (s a, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,32 y 7,30 (AB, 2H, J = 3,7 Hz), 5,17 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 256 (no según la invención)

1-Óxido de 2-metil-5-((4'-metil-5-(metilsulfonil)bifenil-3-ilcarboxamido)metil)piridina

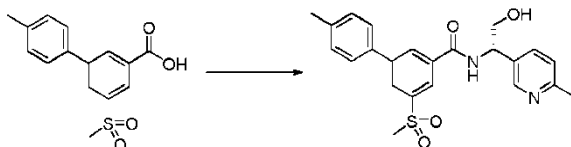


En un vial de reacción de 20 ml se cargaron 4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmol), ácido m-cloroperbenzoico (70 % de pureza, 52 mg, 0,21 mmol), cloruro de metileno (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una solución ac.
5 saturada de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10 %/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 411,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,5 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,47 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,34 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,89 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Compuesto 257 (no según la invención)

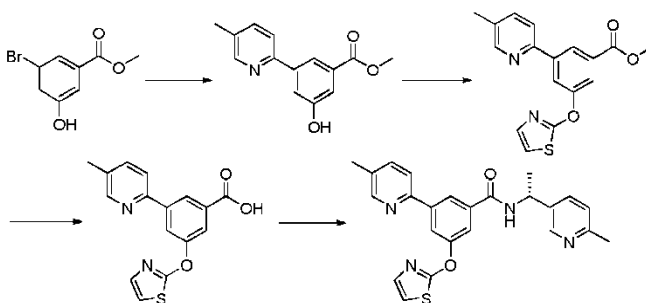
(S)-N-(2-Hidroxi-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-4'-metil-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida



A una solución de ácido 4'-metil-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxílico (37 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (80 mg, 0,27 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadieron MeOH (2 ml) y HCl ac. 12 N (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, MeCN-agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro. LC-MS: 425 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,47 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,35 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,22 (d, 1H J = 8,0 Hz), 5,20-5,05 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Compuesto 264

(R)-3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)benzamida



A) 3-Hidroxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (1,47 g, 6,36 mmol), 5-metil-2-(tributilestannil)piridina (3,0 g, 7,85 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (300 mg, 0,26 mmol) en tolueno (20 ml) y DMF (2 ml) se sometió a irradiación por microondas a 110 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

B) 3-(5-Metilpiridin-2-il)-5-(tiazol-2-iloxi)benzoato de metilo

Una mezcla agitada de 3-hidroxi-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo (290 mg, 1,2 mmol), 2-bromotiazol (410 mg, 2,5 mmol), carbonato potásico (346 mg, 2,5 mmol) y dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó a 135 °C durante una noche.

Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

C) Ácido 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(tiazol-2-iloxi)benzoico

- 5 A una solución de 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(tiazol-2-iloxi)benzoato de metilo (240 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió 2,5 M de una solución acuosa de hidróxido de litio (1,6 ml, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución acuosa se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5-6, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

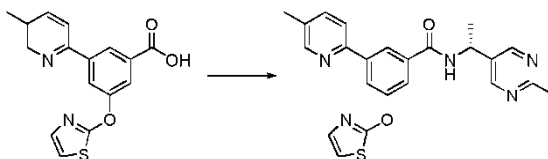
D) (R)-3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)benzamida

- 15 A una solución de ácido 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(tiazol-2-iloxi)benzoico (40 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color pardo claro.

- 20 LC-MS: 431 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,49 (m, 2H), 8,19 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,33 y 7,30 (AB, 2H, J = 3,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,19 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 269

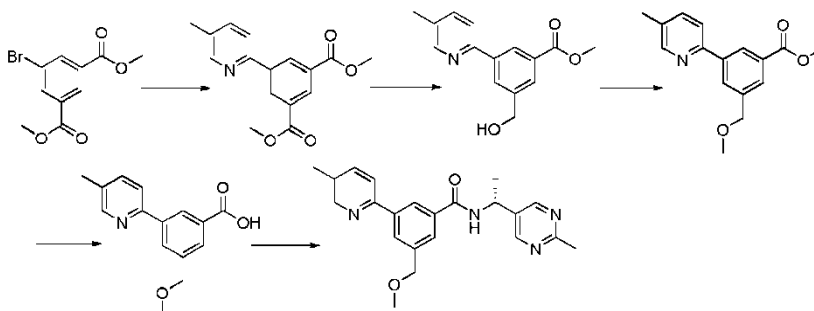
(R)-3-(5-Metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5-(tiazol-2-iloxi)benzamida



- 25 A una solución de ácido 3-(5-metilpiridin-2-il)-5-(tiazol-2-iloxi)benzoico (40 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (40 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto en forma de un sólido de color claro. LC-MS: 432,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,73 (s, 2H), 8,55 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,49 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 8,19 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,33 y 7,30 (AB, 2H, J = 3,76 Hz), 5,19 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 274 (no según la invención)

(R)-3-(Metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



- 35 **A) 5-(5-Metilpiridin-2-il)isofталato de dimetilo**

- Una mezcla de 5-bromoisofталato de dimetilo (1,0 g, 3,66 mmol), 5-metil-2-(tributylestanil)piridina (1,5 ml, 4,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg, 0,17 mmol) y tolueno (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se aclaró con hexano, proporcionando un sólido de color blanco que era el producto deseado. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando otro extracto del producto deseado (0,8 g en

total). LC-MS: 286,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,84 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,71 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 6H), 2,41 (s, 3H).

B) 3-(Hidroximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo

5 A una solución agitada de 5-(5-metilpiridin-2-il)isofalato de dimetilo (1,78 g, 5,93 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió tetrahidrobórato sódico (2,0 g, 0,053 mol) a 0 °C. Después de 3 h, la reacción se trató con NH₄Cl ac. sat. y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en agua, se basificó a pH = 9 mediante la adición de NaHCO₃, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (70 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

10 C) 3-(Metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo

A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo (110 mg, 0,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 21 mg, 0,52 mmol). Después de 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (73 mg, 0,51 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron, obteniendo el compuesto del título.

D) Ácido 3-(metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico

20 A una solución agitada de 3-(metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo (75 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio (66 mg, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con H₂SO₄ ac. 2 N a pH = 7~8, y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

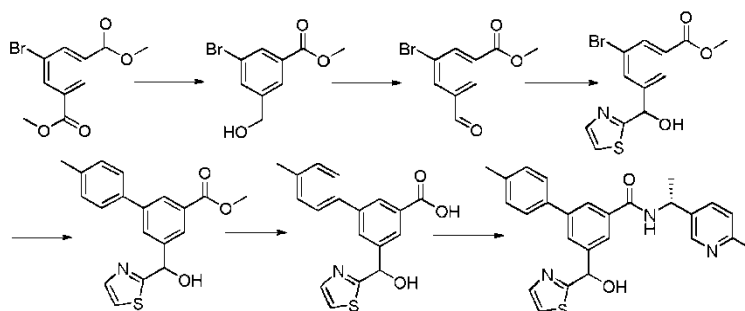
E) (R)-3-(Metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida

25 A una solución de ácido 3-(metoximetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico (30 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadieron (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (40 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C, y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final.

30 LC-MS: 377,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,69 (s, 2H), 8,49 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,30 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,1, 2,0 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,34 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 280 (no según la invención)

5-(Hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida



35

A) 3-Bromo-5-(hidroximetil)benzoato de metilo

40 A una solución agitada de 5-bromoisofalato de dimetilo (5,4 g, 20 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C se le añadió lentamente tetrahidrobórato sódico (10 g, 0,28 mol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se trató con agua (300 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) 3-Bromo-5-formilbenzoato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (149 mg, 0,61 mmol) y óxido de manganeso (IV)

(529 mg, 6,08 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró, proporcionando el compuesto del título.

C) 3-Bromo-5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)benzoato de metilo

5 A una solución agitada de 2-bromotiazol (0,40 g, 24,4 mmol) en THF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (10 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió 3-bromo-5-formilbenzoato de metilo (1,0 g, 4,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título (0,90 g).

10 D) 5-(Hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

15 A una mezcla de 3-bromo-5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)benzoato de metilo (320 mg, 0,98 mmol), ácido p-tolilborónico (0,16 g, 1,2 mmol), carbonato potásico (0,20 g, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml, 0,03 mol) en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (60 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 8 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se trató con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

E) Ácido 5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

20 A una solución agitada de 5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (170 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (42 mg, 1,8 mmol). Después de agitarse a ta durante 4 h, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se purificaron por columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

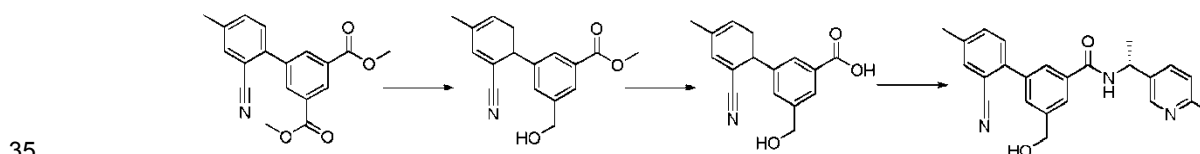
F) 5-(Hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

25 A una solución agitada de ácido 5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (31 mg, 0,095 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (50 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (300 μl , 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color pardo claro.

30 LC-MS: 444,1 [$\text{M}+1$] $^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,72-7,58 (m, 5H), 7,31 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,18 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

Compuesto 290 (no según la invención)

(R)-2'-Ciano-5-(hidroximetil)-4'-metilbifenil-3-carboxamida



A) 2'-Ciano-5-(hidroximetil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

40 Una solución de 2'-ciano-4'-metilbifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo (343 mg, 1,05 mmol) en metanol (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente tetrahidroborato sódico (0,60 g, 16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h, y después se trató con agua (20 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

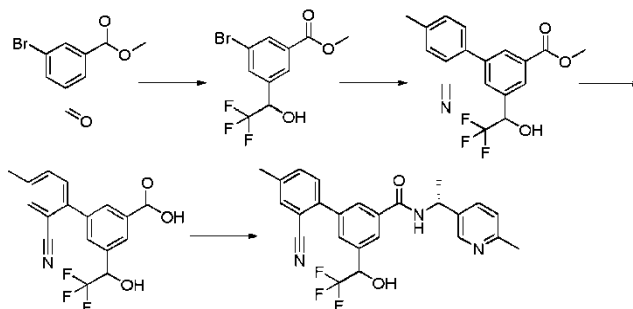
B) Ácido 2'-ciano-5-(hidroximetil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

45 A una solución agitada de 2'-ciano-5-(hidroximetil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (220 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h, y después se trató con NH_4Cl ac. y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): 8,16 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,81 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

C) (R)-2'-Ciano-5-(hidroximetil)-4'-metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

5 A una solución agitada de 2'-ciano-5-(hidroximetil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico ácido (40 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 386,4 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,93 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,41 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 5,18 (m, 1H), 4,62 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

10 Compuesto 295 (no según la invención)**2'-Ciano-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxamida****A) 3-Bromo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo**

15 A una mezcla agitada de 3-bromo-5-formilbenzoato de metilo (0,60 g, 2,5 mmol), bromuro de tetra-*N*-butilamonio (0,90 g, 2,8 mol), fluoruro potásico (10 mg, 0,17 mmol), y tolueno (10 ml) a -20 °C se le añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,74 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se inactivó con agua. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa 1 M de HCl (2 ml) y 1,4-dioxano (12 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) 2'-Ciano-4'-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxilato de metilo

25 Una mezcla de 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (300 mg, 0,96 mmol), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (280 mg, 1,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (60 mg, 0,052 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,75 ml) y tolueno (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se sometió a irradiación por microondas a 110 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

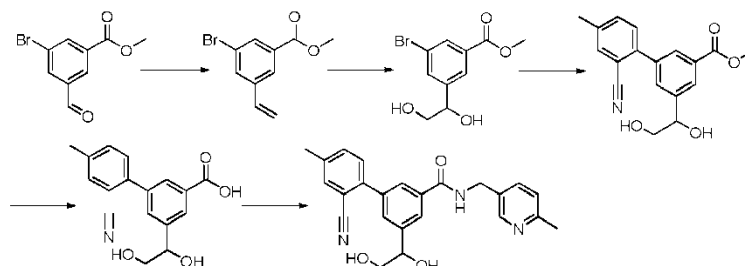
C) Ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxílico

30 A una solución agitada de 2'-ciano-4'-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y después se trató con NH₄Cl ac. y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 y 7,43 (AB, J = 8,0 Hz, 2H), 5,17 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

D) 2'-Ciano-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxamida

40 A una solución de ácido 2'-ciano-4'-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifenil-3-carboxílico (32 mg, 0,095 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (50 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (300 μ l, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 454,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,09 (s, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,35 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 297 (no según la invención)**2'-Ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida****A) 3-Bromo-5-vinilbenzoato de metilo**

- 5 A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (350 mg, 0,97 mmol) en THF (3 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron gota a gota 2,5 M de n-butil litio en tetrahidrofurano (0,31 ml, 0,78 mmol). La mezcla se calentó gradualmente hasta que persistió un color amarillo. La mezcla se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-5-formilbenzoato de metilo (157 mg, 0,65 mmol) en THF (2 ml). Después de agitarse durante 20 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) 3-Bromo-5-(1,2-dihidroxietyl)benzoato de metilo

- 15 A una solución agitada de 3-bromo-5-vinilbenzoato de metilo (1,6 g, 6,6 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (2,0 g, 17,1 mmol) en acetona (40 ml) y agua (10 ml) se le añadió gota a gota una solución al 5 % de tetraóxido de osmio en agua (0,50 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, y después se añadió una solución ac. saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitarse durante 30 min, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por columna ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

C) 2'-Ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

- 20 Una mezcla de 3-bromo-5-(1,2-dihidroxietyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,36 mmol), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (130 mg, 0,54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,035 mmol), carbonato potásico (75 mg, 0,54 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y tolueno (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se sometió a irradiación por microondas a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

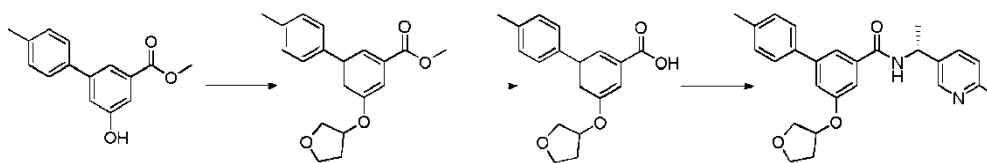
D) Ácido 2'-ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

- 30 A una solución agitada de 2'-ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (40 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, y después se trató con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, acetona-*d*6): 8,21 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,6\text{ Hz}$), 4,91 (dd, 1H, $J = 7,2, 4,4\text{ Hz}$), 3,75 (dd, 1H, $J = 11,2, 4,4\text{ Hz}$), 3,65 (dd, 1H, $J = 11,2, 7,2\text{ Hz}$), 2,47 (s, 3H).

E) 2'-Ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

- 35 A una solución de ácido 2'-ciano-5-(1,2-dihidroxietyl)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (6-metilpiridin-3-il)metanamina (35 mg, 0,26 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (100 μl , 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.
- 40 LC-MS: 402,1 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,14 (m, 1H), 8,47 (s a, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,46 (s a, 2H), 3,49 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Compuesto 308 (no según la invención)**4'-Metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxamida**



A) 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

5 A una solución agitada de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,47 mmol), trifetilfosfina (120 mg, 0,47 mmol), 3-hidroxitetrahidrofurano (45 mg, 0,50 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) a *ta* se añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (100 mg, 0,50 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a *ta* durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxílico

10 A una solución agitada de 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (55 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con H_2SO_4 ac. 2 N a pH 4-5 y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): 7,85 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (dd, 1H = 2,4, 1,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 2,4, 1,6$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,15 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H).

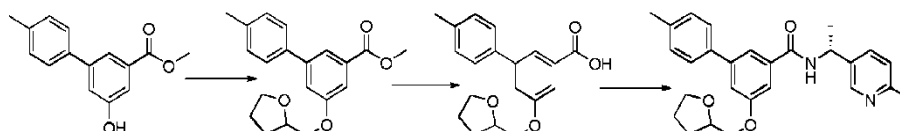
C) 4'-Metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-((tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxamida

20 A una solución de ácido 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-3-iloxi)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletanamina (400 μl , 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 417,1 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,90 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,47 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,73 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,35 (s a, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,20 (m, 2H), 4,00-3,70 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,51 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz).

25 **Compuesto 310 (no según la invención)**

4'-Metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxamida



A) 4'-Metil-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

30 A una solución agitada de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,59 mmol), trifetilfosfina (150 mg, 0,59 mmol), tetrahidro-2-furanmetanol (60 mg, 0,59 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a *ta* se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (200 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxílico

35 A una solución agitada de 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con H_2SO_4 ac. 2 N a pH 4-5 y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): 7,84 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H, $J = 2,8, 1,6$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,12 (dd, 1H, $J = 10,0, 3,6$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 10,0, 6,4$ Hz), 3,97-3,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 4H).

4'-Metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxamida

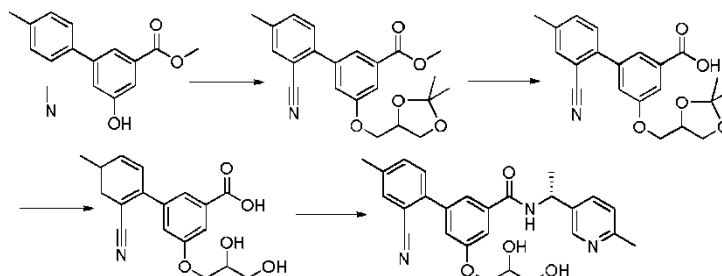
45 A una solución agitada de ácido 4'-metil-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)bifenil-3-carboxílico (40 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-

diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color pardo claro.

LC-MS: 430,9 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,90 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,71 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,38 (s a, 1H), 7,33 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,18 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,51 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 315 (no según la invención)

2'-Ciano-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida



10 A) 2'-Ciano-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 2'-ciano-5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,56 mmol), trifetilfosfina (220 mg, 0,84 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (82 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (340 mg, 1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

15 B) Ácido 2'-ciano-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

A una solución de 2'-ciano-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (72 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadieron 2,5 M de una solución ac. de hidróxido de litio (1 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución acuosa se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título.

20 C) Ácido 2'-ciano-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de ácido 2'-ciano-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (63 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 1 M de una solución ac. de HCl (3 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,77 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,67 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 4,19 (dd, 1H, J = 9,6, 4,0 Hz), 4,10 (dd, 1H, J = 9,6, 6,0 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H, J = 11,2, 5,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 11,2, 5,6 Hz), 2,45 (s, 3H).

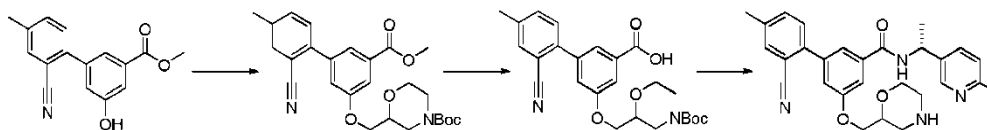
30 D) 2'-Ciano-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

A una solución de ácido 2'-ciano-5-(2,3-dihidroxipropoxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (30 mg, 0,092 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

LC-MS: 446,6 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,92 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,46 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,53 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,17 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,70 (t, 1H, J = 3,8 Hz), 4,11 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,46 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

40 Compuesto 324 (no según la invención)

2'-Ciano-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(morfolin-2-ilmetoxi)bifenil-3-carboxamida



A) 2-((2'-Ciano-5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-iloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución agitada de 2'-ciano-5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,56 mmol), trifetilfosfina (220 mg, 0,84 mmol), 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,62 mmol) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 533) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (340 mg, 1,7 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-il)metoxi)-2'-ciano-4'-metilbifenil-3-carboxílico

10 A una solución agitada de 2-((2'-ciano-5-(metoxicarbonil)-4'-metilbifenil-3-iloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 2,5 M de una solución ac. de hidróxido de litio (0,52 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche, después se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,86 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (s, 1H), 4,20-3,56 (m, 7H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

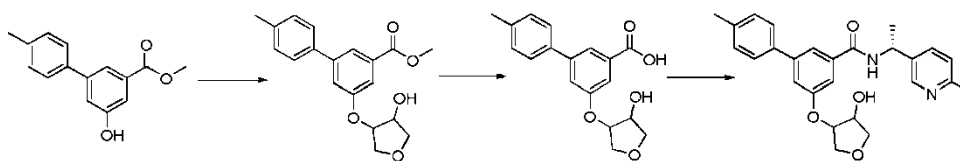
C) 2'-Ciano-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)-5-(morfolin-2-ilmetoxi)bifenil-3-carboxamida

20 A una solución de ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-il)metoxi)-2'-ciano-4'-metilbifenil-3-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 μl , 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto Boc-prottegido que se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el análisis por LC-MS indicó que la desprotección se había completado. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color blanco.

25 LC-MS: 471,6 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,90 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,00 (s a, 1H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,53 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,17 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 336 (no según la invención)

5-(4-Hidroxitetrahidrofurano-3-iloxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida



30 **A) 5-(4-Hidroxitetrahidrofurano-3-iloxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo**
Una mezcla agitada de 5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (370 mg, 1,4 mmol), carbonato potásico (421 mg, 3,05 mmol), DMSO (8 ml) y 3,6-dioxabicyclo[3,1,0]hexano (260 mg, 3,0 mmol) se calentó a 110 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. (sat.), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

B) Ácido 5-(4-hidroxitetrahidrofurano-3-iloxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

40 A una solución agitada de 5-(4-hidroxitetrahidrofurano-3-iloxi)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y agua (2,8 ml) se le añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con H_2SO_4 ac. 2 N a pH 4-5 y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): 7,87 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

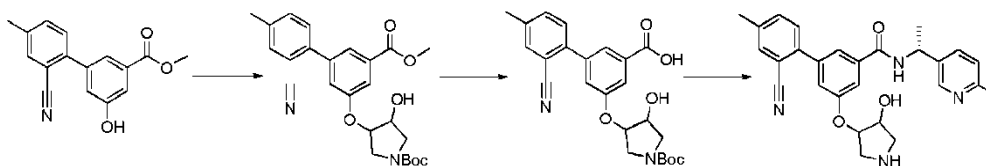
C) 5-(4-Hidroxitetrahidrofurano-3-iloxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

5 A una solución de ácido 5-(4-hidroxitetrahydrofurano-3-iloxi)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (35 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (*R*)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: 432,8 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,73 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,41 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,29 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,53 (s a, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,85 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,24 (s a, 1H), 4,08 (dd, 1H, J = 10,2, 4,1 Hz), 3,93 (dd, 1H, J = 9,5, 4,4 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

10 **Compuesto 338 (no según la invención)**

2'-Ciano-5-(4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida



A) 3-(2'-ciano-5-(metoxycarbonil)-4'-metilbifenil-3-iloxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Una mezcla agitada de 2'-ciano-5-hidroxi-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,1 mol), carbonato potásico (320 mg, 2,4 mmol), DMSO (8 ml) y 6-oxa-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (2,4 mmol) (*J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3900) se calentó a 135 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (sat.), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexano), proporcionando el compuesto del título.

20 **B) Ácido 5-(1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)-2'-ciano-4'-metilbifenil-3-carboxílico**

25 A una solución agitada de 3-(2'-ciano-5-(metoxycarbonil)-4'-metilbifenil-3-iloxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron 2,5 M de una solución ac. de hidróxido de litio (1,5 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución acuosa se acidificó con HCl (ac.) al 15 % a pH = 5, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título.

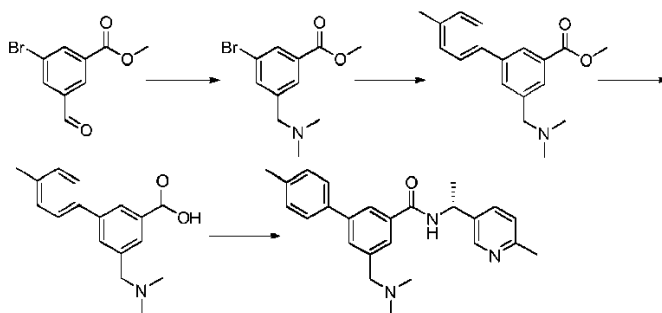
C) 2'-Ciano-5-(4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)-4'-metil-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida

30 A una solución de ácido 5-(1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)-2'-ciano-4'-metilbifenil-3-carboxílico (60 mg, 0,14 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (*R*)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (60 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto Boc-prottegido que se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final en forma de un sólido de color claro.

35 LC-MS: 457,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 8,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,46 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,52 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,28 (s a, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H, J = 11,7, 4,4 Hz), 2,88 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,73 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

Compuesto 340 (no según la invención)

40 **(R)-5-((Dimetilamino)metil)-4'-metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)bifenil-3-carboxamida**



A) 3-Bromo-5-((dimetilamino)metil)benzoato de metilo

5 Una mezcla de 3-bromo-5-formilbenzoato de metilo (200 mg, 0,82 mmol), metanol (3 ml), una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (0,3 ml, 6 mmol), dicloruro de cinc (30 mg, 0,22 mmol) y cianoborohidruro sódico (200 mg, 3,2 mmol) se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

B) 5-((Dimetilamino)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato

10 Una mezcla de 3-bromo-5-((dimetilamino)metil)benzoato de metilo (50 mg, 0,18 mmol), ácido p-tolilborónico (30 mg, 0,22 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (10 mg, 0,009 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y tolueno (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se sometió a irradiación por microondas a 110 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título.

15 C) Ácido 5-((dimetilamino)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de 5-((dimetilamino)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo (90 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (20 mg, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

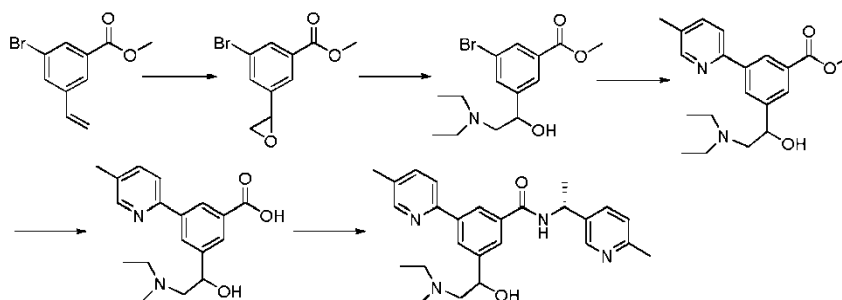
D) (R)-5-((Dimetilamino)metil)-4'-metil-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)metilbifenil-3-carboxamida

25 A una solución de ácido 5-((dimetilamino)metil)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (20 mg, 0,074 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (40 mg, 0,19 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (60 mg, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C, y después se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final.

30 LC-MS: 388,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,01 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,62 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,19 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 342 (no según la invención)

3-(2-(Dietilamino)-1-hidroxi-etil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-((R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)benzamida



A) 3-Bromo-5-(oxiran-2-il)benzoato de metilo

A una solución agitada de 3-bromo-5-vinilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,15 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0 °C se le añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (70 % de pureza, 1,43 g, 5,80 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después de lo cual se vertió sobre bicarbonato sódico saturado (250 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 %/hexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,92 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 4,09 (q, 1H, J = 2,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H).

B) 3-Bromo-5-(1-(dietilamino)-2-hidroxietyl)benzoato de metilo

En un recipiente de reacción de 20 ml se combinaron 3-bromo-5-(oxiran-2-il)benzoato de metilo (0,10 g, 0,39 mmol), etanol (10 ml) y dietilamina (120 μl , 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH_3CN /agua [Et_2NH 10 mM]), proporcionando el compuesto del título.

LC-MS: 331,7 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,95 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 5,28 (s a, 1H), 4,66 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H), 0,86 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

C) 3-(2-(Dietilamino)-1-hidroxietyl)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5-(2-(dietilamino)-1-hidroxietyl)benzoato de metilo (80 mg, 0,24 mmol), 5-metil-2-(tributylestannil)piridina (100 μl , 0,30 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (14 mg, 0,012 mmol) y tolueno (2,6 ml) en una atmósfera de argón se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 343,7 $[\text{M}+1]^+$.

D) Ácido 3-(2-(dietilamino)-1-hidroxietyl)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico

En un recipiente de reacción de 20 ml se combinaron 3-(2-(dietilamino)-1-hidroxietyl)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,15 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido de litio (8,7 mg, 0,36 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se trató con HCl ac. 7 M (52 μl , 0,36 mmol) y se concentró, proporcionando el compuesto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

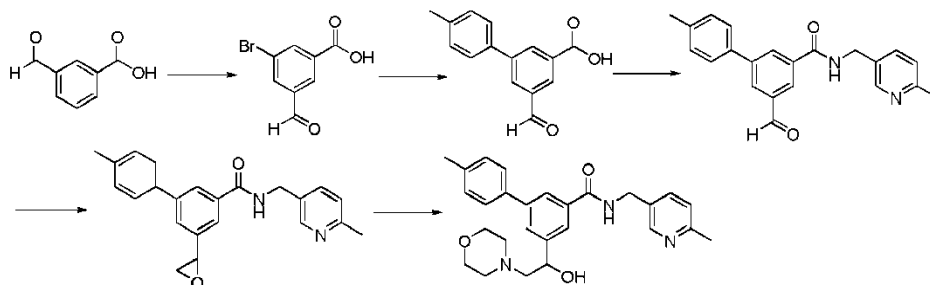
E) 3-(2-(Dietilamino)-1-hidroxietyl)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-(R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil)benzamida

A una solución de ácido 3-(2-(dietilamino)-1-hidroxietyl)-5-(5-metilpiridin-2-il)benzoico (30 mg, 0,075 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron diclorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (100 mg, 0,48 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (160 mg, 0,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (300 μl , 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH_3CN /agua [Et_2NH 10 mM]), proporcionando el producto del título.

LC-MS: 447,6 $[\text{M}+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,54 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,87 (s a, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,21 (m, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (t, 6H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 365 (no según la invención)

5-(1-Hidroxi-2-morfolinoetil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida



A) Ácido 3-bromo-5-formilbenzoico

En un matraz de fondo redondo se combinaron ácido 3-formilbenzoico (10,0 g, 66,6 mmol) y ácido sulfúrico (653 g, 6,66 mol). Se añadió en porciones N-bromosuccinimida (14,23 g, 79,9 mmol) durante un periodo de 10 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h después de lo cual la mezcla se vertió sobre hielo. El precipitado de color blanco que se formó se filtró, se lavó con agua fría (5 x 100 ml), y se recristalizó en agua-etanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,98 g, 76,6 %). LC-MS: 227,0 [M-1]⁻; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 10,05 (s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,3 (d, 2H, J = 1,5 Hz).

B) Ácido 5-formil-4'-metilbifenil-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 3-bromo-5-formilbenzoico (8,0 g, 34,9 mmol), ácido p-tolilborónico (9,5 g, 70 mmol), tolueno (300 ml), carbonato de cesio (28 g, 87 mmol) y agua (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (2,0 g, 1,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de cloruro de metileno:metanol (0-5 %), proporcionando el compuesto del título (4,8 g, 51 %). LC-MS: 239,0 [M-1]⁻.

C) 5-Formil-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo se combinaron ácido 5-formil-4'-metilbifenil-3-carboxílico (3,00 g, 12,5 mmol), (6-metilpiridin-3-il)metanamina (1,91 g, 15,6 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (6,46 g, 49,9 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (97 ml). Se le añadió en una porción hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (9,50 g, 25,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió sobre bicarbonato sódico saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de cloruro de metileno:metanol (0-10 %), proporcionando el compuesto del título. LC-MS: 346,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 10,14 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,37-8,33 (m, 2H), 7,72 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,51 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

D) 4'-Metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(oxiran-2-il)bifenil-3-carboxamida

Una mezcla de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,85 g, 21,2 mmol) en dimetilsulfóxido (75 ml) se enfrió a -10 °C. Se le añadió gota a gota yoduro de trimetilsufoxonio (4,66 g, 21,2 mmol) en DMSO (25 ml) durante un periodo de 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 5-formil-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida (3,65 g, 10,6 mmol) en DMSO (25 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de cloruro de metileno:metanol (2-10 %), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 358,8 [M+1]⁺.

E) 5-(1-Hidroxi-2-morfolinoetil)-4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)bifenil-3-carboxamida

En un recipiente de reacción de 20 ml se combinaron 4'-metil-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(oxiran-2-il)bifenil-3-carboxamida (15 mg, 0,042 mmol), etanol (2 ml) y morfolina (13 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 100 x 21,2 mm C18, CH₃CN/agua [Et₂NH 10 mM]), proporcionando el producto del título.

LC-MS: 446,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): 9,13 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62(d, 3H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,47 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,56 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

La síntesis de compuestos representativos de esta invención puede realizarse de acuerdo con los métodos que se han expuesto anteriormente y usando los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos por los expertos en la técnica.

Ensayos

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden evaluar utilizando ensayos basados en células, tales como ensayos del flujo de calcio o electrofísicos, utilizando ensayos bioquímicos, tales como ensayos de unión a los receptores P2X₂ o P2X₃, o se pueden evaluar en modelos animales de dolor o función urinaria. Se describen posteriormente ejemplos de estos ensayos.

Los receptores purinérgicos P2X₂ y P2X₃ se expresan en una variedad de tejidos que incluyen varios ganglios sensoriales y simpáticos, tales como los ganglios de la raíz dorsal (DRG), nodosos (ND), trigéminos (TG), y ganglios cervicales superiores (SCG) y también en las células del músculo liso (Burnstock, Trends Pharmacol. Sci. 27:166-76, 2006). En varias regiones los receptores P2X₂ y P2X₃ se co-expresan y los estudios funcionales han de mostrado la

presencia de receptores heterodiméricos P2X_{2/3} cuyas propiedades difieren de las del receptor homodimérico. Además, se han descrito receptores P2X_{2/3} quiméricos, que contienen el dominio citoplasmático del extremo N de P2X₂ fusionado al primer dominio transmembrana de P2X₃; estos canales quiméricos mantienen el perfil farmacológico de los receptores homodiméricos P2X₃, mientras que ganan el fenotipo no desensibilizante del receptor homodimérico P2X₂ (Neelands y col., Br. J. Pharmacol. 140:202-10, 2003). El comportamiento no desensibilizante del receptor quimérico es especialmente útil para la exploración.

Los miembros de la familia P2X son canales catiónicos selectivos no regulados por un ligando cuya actividad se ha caracterizado por el uso de procedimientos electrofísicos, o midiendo el flujo de ion calcio utilizando colorantes fluorescentes sensibles al calcio. Las aplicaciones de agonistas tales como el ATP, o un análogo del ATP tal como el 5'-trifosfato de α,β -Metilenadenosina ($\alpha\beta$ MeATP, Sigma-Aldrich), producen la apertura del calcio, dando como resultado un flujo de corriente y un flujo de calcio (Bianchi y col., Eur. J. Pharmacol. 376:127-38, 1999).

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden ensayar en cuanto a su actividad antagonista para los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} midiendo su capacidad para afectar la apertura del canal por el ATP, $\alpha\beta$ MeATP, u otros agonistas. Los ensayos funcionales de la actividad del receptor incluyen pero no se limitan a: (i) flujo de ion calcio medido por fluorescencia de un colorante sensible al calcio y (ii) flujo del ion resultante de la apertura del canal que se mide por procedimientos electrofisiológicos. Estos procedimientos se pueden utilizar para evaluar la función del canal cuando el receptor relevante se expresa de manera heteróloga en células mamíferas o de anfibios. Estos procedimientos se pueden utilizar también para evaluar los compuestos que se proporcionan en el presente documento en neuronas primarias de roedores y otras células primarias de mamífero y líneas celulares que expresan normalmente el receptor de interés.

Los compuestos se pueden evaluar además por su capacidad para unirse a los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} utilizando estrategias bioquímicas.

Los compuestos se pueden evaluar también por su actividad para modificar la señalización del sistema nervioso sensorial y autónomo donde se sabe que los receptores tienen un papel (por ejemplo, señalización aferente de la vejiga urinaria, sensación dolorosa de los nervios sensoriales). Finalmente, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden ensayar *in vivo* en modelos animales relevantes conocidos por un experto en la técnica, tales como, por ejemplo, modelos de dolor neuropático, inflamatorio, o visceral, o modelos de incontinencia urinaria.

Los siguientes ejemplos biológicos se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados en el presente documento y no pretenden de ninguna manera limitar el ámbito de los mismos.

Ensayo de captación de calcio

Clones y líneas celulares:

Se clonan el P2X₃ humano (Nº de registro NM_002559), P2X₂ (Nº de registro NM_170682) y P2X₃ de rata (Nº de registro NM_031075) y P2X₂ (Nº de registro NM_053656) en un vector de expresión de mamífero (por ejemplo, pcDNA5/TO o pcDNA3 Invitrogen). El clon quimérico P2X_{2/3} humano se crea como describe Neelands y col, y luego se clona en un vector de expresión como anteriormente. Los receptores se expresan en células (por ejemplo, HEK293 o 1321N1 (que se obtienen en ECACC)) por medio de transfección transitoria utilizando una transfección de referencia mediada por lípidos, o por creación de transfectantes estables para cada receptor. Para la expresión del receptor heteromérico P2X_{2/3}, el vector de expresión P2X₃ se transfecta establemente en una línea celular que ya expresaba establemente P2X₂. La función del heterómero P2X_{2/3} se aísla utilizando procedimientos farmacológicos. Las líneas celulares se mantienen en DMEM + un 5% de Glutamax, el nivel apropiado de antibióticos selectivos, y un 10% de FBS inactivado por calor.

Ensayo de antagonista de P2X

Se determina la actividad de los compuestos en el receptor P2X midiendo su capacidad para inhibir el flujo de calcio inducido por el agonista. Los compuestos se ensayan en cuanto a su actividad antagonista contra el P2X_{2/3} quimérico, el homómero P2X₃, o el heterómero P2X_{2/3}. Al comienzo de cada día de exploración se determinó la CE₅₀ del agonista. Se determinó posteriormente el % de inhibición o las CI₅₀ utilizando una concentración predeterminada de agonista (CE₅₀₋₉₀ dependiendo de la línea celular) como estímulo. Los agonistas que se utilizaron eran $\alpha\beta$ MeATP, ATP, u otros análogos de ATP. Los compuestos se pueden ensayar a concentraciones que varían desde 1 pM a 10 μ M.

Para ensayar la actividad antagonista, las células que expresaban el receptor adecuado se siembran en placas de 96 o 384 pocillos 18-24 horas antes del ensayo. El día del ensayo, las células se cargan con colorante fluorescente sensible al calcio (por ejemplo reactivo no de lavado Fluo-4- Invitrogen nº de cat. F36206, o el kit de ensayo de calcio PBX BD™- BD nº de cat. 640175) en solución salina tamponada de Hank (HBSS) con hasta 10 mM de CaCl₂ suplementario. Se incuban las placas a 37 °C y luego se equilibran a temperatura ambiente. El antagonismo del flujo de calcio inducido por el agonista se mide utilizando un lector de placas de imagen fluorescente (por ejemplo

FLIPR^{TETRA}, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El ensayo comprende dos estadios: una fase de pre-tratamiento seguido por una fase de tratamiento. Los compuestos se pueden ensayar de la siguiente manera: Para la fase de pre-tratamiento, se añaden 50 µl de una concentración 3x de compuesto de ensayo en HBSS a las células que contienen 100 µl de medio de carga de colorante para conseguir una concentración final de 1x de compuesto de ensayo. Para la fase de tratamiento, a un intervalo fijado tras el pre-tratamiento (1-30 minutos), se añaden 50 µl de 1x de compuesto de ensayo más 4x de solución de agonista, dando como resultado una concentración final de 1x del compuesto y 1x del agonista. Se mide la fluorescencia a intervalos de 0,1-3 segundos con una longitud de onda de excitación de 494 nm y una longitud de onda de emisión de 515 nm. Se miden las respuestas como (pico de fluorescencia tras la adición del agonista) menos (línea base de fluorescencia antes del tratamiento). El porcentaje de inhibición se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 1 - \frac{(\text{Respuesta del Compuesto} - \text{Respuesta Control})}{(\text{Respuesta del agonista} - \text{Respuesta Control})} \times 100$$

Los valores de CI_{50} se determinan analizando los datos de la respuesta a la dosis en un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando GraphPad Prism.

Experimentos electrofisiológicos

15 Pinzamiento zonal celular completo

Todos los registros celulares se hicieron utilizando el amplificador patch-clamp Multiclamp700A y el programa de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Todos los registros celulares se obtuvieron a partir de células 1321N1 o HEK transfectadas estable o transitoriamente con vectores de expresión P2X₃ y/o P2X₂. Las soluciones se aplicaron durante periodos de 1 a 3 s por flujo gravitatorio, sistema de suministro de 8 válvulas, o por periodos de milisegundos utilizando el sistema de perfusión Dynaflo de cambio rápido (Celletricon Inc.). La solución de la pipeta interna puede incluir 140 mM de Cloruro de cesio, 10 mM de EGTA, y 5 mM de Hepes a un pH 7,2; la solución externa normal es 140 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂, 25 mM de Hepes y 10 mM de glucosa. Las curvas de respuesta a la concentración se obtuvieron por registro de corrientes en respuesta a breves aplicaciones del agonista a intervalos de 1-3 min cuando la solución externa regular se perfunde durante los intervalos. Para obtener las curvas de inhibición, se pre-aplicaron los antagonistas a las células durante un periodo de tiempo determinado antes de una corta aplicación del agonista + antagonista. Los periodos de la pre-aplicación del antagonista y las aplicaciones de agonista + antagonista son constantes durante todo el ensayo en serie de concentraciones. Las corrientes provocadas por el agonista se miden en las células en que se pinza el voltaje a -60 o -80 milivoltios. Los valores de la CI_{50} se determinan analizando los datos de respuesta a la dosis en un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando GraphPad Prism u Origin.

Registro automático de pinzamiento del voltaje con dos electrodos:

Se aislaron oocitos de Xenopus (Nasco) por disociación enzimática utilizando colagenasa (Worthington, 2 mg/ml). Se inyectaron los oocitos individualmente con P2X₃, P2X₂, o una combinación de ARNm P2X₂ y P2X₃. Cada oocito recibió ~ 64 nl de solución de ARN en agua a una concentración de ~ 0,01 µg/µl. Los oocitos inyectados se almacenaron en una solución de incubación de oocitos de referencia, ND96, que contenía (en nM) 96 de NaCl, 2 KCl, 1 MgCl₂, 1-5 de CaCl₂ y 50 µg/ml de Gentamicina a 16 °C. La corriente inducida por el agonista producida por la apertura del canal P2X se observó en los oocitos 1-5 días después de la inyección. Para los registros automáticos, se colocaron 8 oocitos en las cámaras de registro. Cada oocito se empaló con 2 electrodos de cristal que tenían resistencias de 0,5 a 1 MOhm y entonces se cargaron con una solución de KCl 3 M. El avance y empalamiento de los oocitos se hacen bajo control de software (OPUSXPRESS 1.1, Molecular devices Corporation). Las soluciones se prepararon en placas de 96 pocillos y se pipetearon robóticamente en las cámaras de registro de oocitos por medio de un pipeteador de 8 canales. Se determinó la inhibición por los antagonistas calculando el % de corriente que permanecía cuando los oocitos se estimulaban con el agonista en presencia del compuesto de ensayo comparado con el pico de corriente en presencia del agonista solo. La secuencia de aplicación de la solución al oocito es de la siguiente manera: una concentración específica (por ejemplo, CE_{50} , CE_{80} , o CE_{90}) del agonista se añade antes de producir la respuesta máxima. Tras el pulso, los oocitos se lavan durante varios minutos con ND96. El compuesto de ensayo se añade entonces a una concentración particular, seguido por el compuesto a la misma concentración junto con el agonista. Las concentraciones de los compuestos pueden variar desde 0,3 a 10.000 nM. Los valores de la CI_{50} se determinan analizando los datos de respuesta a la dosis utilizando un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando el software GraphPad Prism u Origin.

Pinzamiento del voltaje de dos electrodos manual

Se empalaron los oocitos individuales manualmente con dos electrodos y se midió la corriente producida por el agonista utilizando un amplificador de pinzamiento de oocitos (Warner Instrument Corp.) y el software de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Las diluciones se suministraron utilizando flujo gravitatorio y se aplicó como anteriormente. La corriente inducida por el agonista se midió en ausencia y presencia del antagonista. Los antagonistas se ensayaron en series de concentraciones para obtener la curva de inhibición como se ha descrito anteriormente.

Exploraciones de selectividad:

- Los compuestos que inhiben la activación de P2X₃ y/o P2X_{2/3} se ensayaron en cuanto a su actividad contra otros receptores P2X para determinar su selectividad para miembros de la familia P2X. La lista de los receptores que se van a ensayar incluye, pero no se restringe a P2X1, P2X2, P2X4, P2X5, P2X6, y P2X7. Los tipos de ensayo que se utilizan para la determinación de la selectividad pueden incluir: 1) Flujo de calcio inducido por el agonista en células que expresan heterológicamente el receptor relevante, 2) Determinación electrofísica de la inhibición del receptor tanto en células de mamíferos como en oocitos de *Xenopus* que expresan heterológicamente el receptor de interés. Los procedimientos y análisis de los datos son similares a los descritos anteriormente para P2X₃ y P2X_{2/3}.

Unión a radioligando:

- Los experimentos con radioligando se hicieron para determinar la afinidad de los compuestos de ensayo por los receptores P2X₃ homomérico y P2X_{2/3} heteromérico. Estos estudios también proporcionan visiones de los mecanismos de acción del antagonismo. Las metodologías generales que se utilizan para los experimentos de unión al radioligando para los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} se describen por Jarvis y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 10:407-16, 2004.
- En resumen, se preparan las membranas celulares a partir de células que expresan transitoria o establemente los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. Se cultivan las células hasta la confluencia, se lavan, se aíslan y se almacenan como aglomerados a -80 °C hasta su uso. Algunos estudios pueden necesitar la adición de Apirasa o hexoquinasa (Sigma-Aldrich) durante la preparación de las membranas para minimizar la desensibilización del receptor mediado por ATP durante la preparación de las membranas. Las membranas se preparan resuspendiendo el aglomerado celular en un tampón de homogeneización, homogeneizando y centrifugando para obtener un aglomerado de membranas. Se determinan las concentraciones totales de proteínas utilizando procedimientos de referencia.

- Se llevaron a cabo los estudios de desplazamiento de la unión utilizando procedimientos adaptados de Jarvis y col. Bajo condiciones optimizadas, se llevaron a cabo los experimentos de competición del ligando utilizando un radioligando (³H] A-317491, Abbott), u otros radioligandos de alta afinidad y un intervalo de diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. Los estudios de saturación del ligando se llevan a cabo utilizando un intervalo de concentraciones del radioligando. Todas las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida por medio de un filtro de fibra de vidrio. Las membranas se lavaron, incubaron en centelleo y se contaron en un contador de centelleo. Los valores de la CI₅₀ se determinaron utilizando una ecuación logística de Hill de cuatro parámetros.

Metabolismo farmacológico y farmacocinética**30 Permeabilidad en Caco-2:**

- Se midió la permeabilidad en Caco-2 de acuerdo con el procedimiento descrito en Yee, *Pharm. Res.* 14:763-6, 1997. Se cultivaron las células Caco-2 en soportes de filtro (Sistema de inserción multipocillo HTS Falcon) durante 14 días. El medio de cultivo se retira de los compartimentos apical y basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,75 horas a 37 °C en un baño de agua con agitado a 50 ciclos/min. El tampón apical consiste en Solución Salina Equilibrada de Hanks, 25 mM de monohidrato de D-glucosa, 20 mM de tampón biológico MES, 1,25 mM de CaCl₂ y 0,5 mM de MgCl₂ (pH 6,5). El tampón basolateral consiste en Solución Salina Equilibrada de Hanks, 26 mM de monohidrato de D-glucosa, 20 mM de tampón biológico HEPES, 1,25 mM de CaCl₂ y 0,5 mM de MgCl₂ (pH 7,4). Al final de la preincubación, el medio se retira y la solución del compuesto de ensayo (10 μM) en el tampón se añade al compartimento apical. Las inserciones se trasladan a pocillos que contienen tampón basolateral recién preparado y se incuban durante 1 h. La concentración del fármaco en el tampón se mide por análisis LC/MS.

La tasa de flujo (F, masa/tiempo) se calcula a partir de la pendiente de aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor y el coeficiente aparente de permeabilidad (Papp) se calcula a partir de la ecuación siguiente:

$$Papp \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

- donde SA es la superficie del área para el transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donante (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donante en el t = 0. Todos los datos representan la media de 2 inserciones. La integridad de la monocapa se determina por transporte del Amarillo Lucifer.

Unión a dofetilida humana

- Se puede suspender la pasta celular de células HEK293 que expresan el producto HERG en un volumen de 10 veces de 50 mM de tampón Tris ajustado a un pH de 7,5 a 25 °C con 2 M de HCl que contiene 1 mM de MgCl₂, 10 mM de KCl. Las células se homogenizan utilizando un homogeneizador Polytron (a máxima potencia durante 20 segundos) y se centrifuga a 48.000 g durante 20 minutos a 4 °C. El aglomerado se resuspende, homogeniza y centrifuga una vez más de la misma manera. El sobrenadante resultante se desecha y el aglomerado final se resuspende (en un volumen de 10 veces de 50 mM de tampón Tris) y se homogeneiza a máxima potencia durante 20 segundos. El homogenado de membrana se separa en alícuotas y se almacena a -80 °C hasta su uso. Una

- alícuota se utiliza para la determinación de la concentración proteica utilizando el Kit Rápido de Ensayo proteico y el lector de placas ARVO SX (Wallac). Todo el manejo, la solución de reserva y el equipo se mantiene en hielo todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, los experimentos se llevan a cabo en un volumen total de 200 μ l. La saturación se determina incubando 20 μ l de [3 H]-dofetilida y 160 μ l de homogenado de membrana (20-30 μ g de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de 10 μ M de dofetilida a concentraciones finales (20 μ l) para unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminan por filtración rápida al vacío sobre papel de filtro de fibra de vidrio empapado en polieterimida (PEI) utilizando un recolector celular Skatron seguido por dos lavados con 50 mM de tampón Tris (pH 7,5 a 25 $^{\circ}$ C). La radioactividad de unión al receptor se cuantifica por recuento de centelleo líquido utilizando un contador Packard LS.
- Para el ensayo de competición, se diluyen los compuestos en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en formato semi-log. Todas las diluciones se llevan a cabo primero en DMSO y luego se transfieren a 50 mM de tampón Tris (pH 7,5 a 25 $^{\circ}$ C) que contenía 1 mM de $MgCl_2$, 10 mM de KCl de forma que la concentración final de DMSO sea igual a un 1%. Los compuestos se dispensan por triplicado en placas de ensayo (4 μ l). Los pocillos de unión total y no específica se llevan a cabo en 6 pocillos con vehículo y con 10 μ M de dofetilida a concentración final, respectivamente. El radioligando se prepara a una concentración final de 5,6x y esta solución se añade a cada pocillo (36 μ l). El ensayo se inicia por adición de perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de YSi poli-L-lisina (50 μ l, 1 mg/pocillo) y membranas (110 μ l, 20 μ g/pocillo). Se continúa la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se incuban durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente para dejar reposar las perlas. La radioactividad de unión al receptor se cuantifica por recuento con un contador de placas MICROBETA WALLAC.

Ensayo HERG:

- Se utilizan células HEK 293 que expresaban establemente el canal HERG de potasio para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK se puede encontrar en varios sitios (Zhou y col., *Biophys. J.* 74:230-41, 1998). Antes del día del experimento, se recolectan las células de los matraces de cultivo y se colocan en placas sobre cubreobjetos de cristal en un medio esencial mínimo (MEM) de referencia con un 10% de Suero Fetal Bovino (FCS). Las células de las placas se almacenan en una incubadora a 37 $^{\circ}$ C manteniendo una atmósfera con un 95% de O_2 / 5% de CO_2 . Se estudian las células entre 15-28 h tras la recolección.
- Se estudian las corrientes HERG utilizando técnicas de pinzamiento zonal en modo de célula completa. Durante el experimento las células se sobre-fusionaron con una solución externa de referencia con la composición siguiente en mM: NaCl, 130; KCl 4; $CaCl_2$, 2; $MgCl_2$, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7.4 con NaOH. Los registros de células completas se hacen utilizando un amplificador de pinzamiento zonal y pipetas zonales que tenían una resistencia de 1-3 mOhm cuando se llenaban con la solución interna de referencia con la siguiente composición (nM): KCl, 130; MgATP, 5; $MgCl_2$, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7.2 con KOH. Solo las células con resistencias de acceso por debajo de 15 MOhm y resistencias selladas > 1 GOhm se aceptaron para experimentos posteriores. Se aplicó una serie de resistencia de compensación hasta un máximo del 80%. No se restó ninguna pérdida. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y el nivel de la serie de resistencia de compensación que se puede utilizar con seguridad. Después de conseguir la configuración celular completa y el tiempo suficiente para la diálisis celular con la solución de la pipeta (> 5 min), se aplicó un protocolo de voltaje de referencia a la célula para producir corrientes de membrana. El protocolo de voltaje era según la siguiente manera. Se despolariza la membrana a partir de un potencial de retención de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. Esto se continuaba con una disminución de voltaje que descendía (con una tasa de 0,5 mV ms^{-1}) hasta el potencial de retención. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula continuamente a lo largo del experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud del pico de corriente que se generaba alrededor de -40 mV durante la disminución. Una vez que se producían respuestas de corriente estables en la solución externa, se aplicó el vehículo (0,5% de DMSO en la solución externa de referencia) durante 10-20 min con una bomba peristáltica. Siempre que había cambios mínimos en las amplitudes de las respuestas de corriente que se producían en la condición del vehículo de control, el compuesto de ensayo se aplicaba en 0,3, 1, 3, o 10 mM durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluía el tiempo en que se pasaba la solución suplementaria a través del tubo del depósito de solución a la cámara de registro por medio de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución del compuesto era más de 5 minutos después de que la concentración de fármaco en la cámara alcanzaba la concentración que se intentaba. Hay un periodo de lavado posterior de 10-20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se exponen a la dosis alta de dofetilida (5 mM), un bloqueador específico de IKr, para evaluar la corriente endógena insensible.
- Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (23 ± 1 $^{\circ}$ C). Las corrientes de membrana producidas se registraron en línea en una computadora, se filtraron a 500 -1 Hz (Bessel-3 dB) y se muestrearon a 1-2 KHz utilizando el amplificador de pinzamiento zonal y un software de análisis de datos específico. La amplitud del pico de corriente, que se producía alrededor de -40 mV, se midió fuera de línea en la computadora.
- La media aritmética de los 10 valores de amplitud se calcula bajo las condiciones de control con el vehículo y en presencia del fármaco. El porcentaje de disminución de IN en cada experimento se obtuvo por el valor de corriente

normalizado utilizando la siguiente fórmula: $IN = (1-ID/IC) \times 100$, donde ID es el valor de la corriente media en presencia de fármaco e IC es el valor de la corriente media bajo las condiciones de control. Se llevaron a cabo experimentos por separado para concentración del fármaco o control que coincidía en el tiempo, y la media aritmética de cada experimento se definió como resultado del estudio.

5 Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM):

Los compuestos de ensayo (1 μ M) se incubaron con 3,3 mM de $MgCl_2$ y 0,78 mg/ml de HLM (HI101) en 100 mM de tampón de fosfato potásico (pH 7,4) a 37 °C en una placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se divide en dos grupos, un grupo no P450 y un grupo P450. Se lo se añadió NADPH en el grupo P450. Se recolectó una alícuota de las muestras del grupo P450 en los puntos de tiempo de 0, 10, 30, y 60 min, en el que el punto de tiempo de 0 min indicaba el tiempo cuando se añadía el NADPH en la mezcla de reacción del grupo P450. Se recolectó una alícuota de las muestras del grupo no P450 en los puntos de tiempo de -10 y 65 min. Las alícuotas recolectadas se extrajeron con una solución de acetonitrilo que contenía una referencia interna. La proteína precipitado se centrifuga en una centrifuga (2000 rpm, 15 min). Se midió la concentración del compuesto en el sobrenadante por el sistema LC/MS/MS. El valor de la semivida se obtiene representando el logaritmo natural de la relación del pico del área de los compuestos / referencia interna frente al tiempo. La pendiente de la línea del mejor ajuste a través de los puntos da lugar a la tasa de metabolismo (k). Esto se convierte al valor de la semivida utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2/k.$$

Ensayos de eficacia *in vivo*

Se pueden ensayar los antagonistas de $P2X_3$ y $P2X_{2/3}$ en varios modelos animales de enfermedades humanas, que incluyen modelos de dolor neuropático, inflamatorio y visceral, y modelos de la función de la vejiga. Los antagonistas de $P2X_3$ se pueden administrar antes o tras la inducción del modelo dependiendo del modelo específico y las características PK del compuesto. La vía de administración puede incluir la intraperitoneal (i.p.), subcutánea (s.c.), oral (p.o.), intravenosa (i.v.), intratecal (i.t.) o intraplantar. Los fines de estos estudios pueden incluir alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, alodinia fría, respuestas dolorosas inducidas por formalina disminuidas, contracciones y retorcimiento disminuido o mecánico sensación de vejiga alterada según sea apropiado para el modelo como se describe posteriormente.

Modelo de formalina;

Se administraron los compuestos de ensayos en varios tiempos antes de la administración intraplantar de formalina. Se administró por vía s.c. una solución diluida de formalina (25-50 μ l de formaldehído/solución salina al 1-2,5%) en la superficie plantar de la garra trasera izquierda bajo sujeción ligera. Inmediatamente después de la inyección, los animales se colocan en una malla de pie en una cámara clara de observación lo suficientemente grande para permitir el libre movimiento de los animales durante el estudio. Se registraron los comportamientos y se valoraron utilizando una puntuación manual o una puntuación automática.

Puntuación manual: Utilizando un cronómetro de tres canales, el observador registra el tiempo (t en segundos) de apoyo de peso disminuido (t_1), levantamiento de la garra (t_2), y lamido/mordisqueo/agitado (t_3). Los resultados se sopesaron de acuerdo con el procedimiento de Dubuissou y Dennis, Pain, 4:161-174, 1977, utilizando la fórmula $t_1 + 2t_2 + 3t_3/180$ donde 180 s es el tiempo de evaluación de cada aumento. Los comportamientos se adquieren en aumentos alternados de 3 minutos comenzando en el tiempo = 0 min (es decir, 0-3 min, 6-9 min, etc.) y terminaba a los 60 min.

Puntuación automática: Se coloca una pequeña banda metálica que pesaba 0,5 g en la garra izquierda. Se administra formalina y el animal se coloca sin restricción en una cámara de observación sobre un sistema de detección electromagnético (Analizador de Nocicepción Automático, Universidad de California, San Diego). El número de encogimientos de la garra se registra electrónicamente.

Dolor inflamatorio inducido por ATP y $\alpha\beta$ -metileno ATP ($\alpha\beta$ meATP)

Se administró a ratas hasta 1 μ Mol de $\alpha\beta$ meATP, ATP, adenosina, o PBS en un volumen de hasta 100 μ l por vía subcutánea en la superficie dorsal de la garra trasera. Inmediatamente tras la inyección, se colocaron los animales en estación dentro de una cámara de observación transparente lo suficientemente grande para permitir el libre movimiento de los animales. La duración de encogimiento y lamido se registraron durante un intervalo de 20 minutos para evaluar el comportamiento nocifensivo. Las respuestas se midieron utilizando tanto los procedimientos manuales y automáticos descritos anteriormente para el ensayo de formalina. Un ensayo del comportamiento adicional puede incluir la evaluación de la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica. Para el ensayo, se administraron los compuestos antes de la inyección de los agonistas.

Modelo de adyuvante completo de Freund (CFA):

Los animales reciben una inyección s.c. de 100 μ l de adyuvante completo de Freund que contenía 100 μ g de Mycobacterium tuberculosis cepa H37Ra en la superficie plantar de la garra trasera derecha bajo anestesia con

isoflurano. La hinchazón e inflamación son visibles 1 h después de la administración. El ensayo nociceptivo puede comenzar 24 h tras la administración de CFA. Los compuestos se administraron generalmente 0,5-12 h antes del ensayo.

Dolor agudo inducido por carragenano:

- 5 Los animales reciben una inyección subcutánea de 100 µl de carragenano al 2% en la superficie plantar de la garra trasera derecha bajo anestesia con isoflurano. La hinchazón e inflamación son visibles 1 h después de la administración. El ensayo nociceptivo puede empezar de 3-24 h tras la administración de carragenano (Hargreaves y col., Pain, 32:77-88, 1988). los compuestos se administran generalmente 0,5-12 h antes del ensayo.

Modelo de lesión de constricción crónica (modelo CCI o de Bennett):

- 10 El modelo CCI se llevó a cabo con el procedimiento descrito por Bennett y Xie, Pain, 33:87-107, 1988. En resumen, bajo anestesia con isoflurano, se expone el nervio ciático derecho a nivel de mitad del muslo por medio de disección roma a través del bíceps femoral. Proximal a la bifurcación del nervio ciático, aproximadamente a 7 mm del nervio se libera del tejido adherido y se sutura con 4 ligaduras flojas de catgut crómico 4.0 y se anuda alrededor del nervio. El espacio entre las ligaduras es aproximadamente de 1 mm. La herida se sutura en capas, y la piel se cierra con grapas o sutura no de seda. Los animales operados simuladamente se tratan idénticamente con la excepción de que el nervio ciático no se ligará. El ensayo nociceptivo se puede hacer de 7-21 días tras la cirugía. Los compuestos se administran generalmente 0,5 -12 h antes del ensayo.
- 15

Transección de un nervio espinal (modelo SNT o de Chung):

- 20 Bajo anestesia, se colocan las ratas en posición prono sobre una superficie plana estéril. Se hace una incisión en la línea media desde la L4-S2 y se separan los músculos paraespinales izquierdos se separan de los procesos espinales. Los nervios espinales entre L5 y L6 se ligan con fuerza con una sutura de seda tratada con silicona de 4-0, de acuerdo con el procedimiento descrito por Kim y Chung, Pain, 50:355-363, 1992. El nervio espinal LR se preserva de una lesión quirúrgica con cuidado. La piel se cierra con clips de heridas y los animales se devuelven a sus jaulas. Las ratas que muestran déficits neurológicos postoperatorios prolongados o acicalado pobre se excluyen de los experimentos. Los animales se evalúan en cuanto a las respuestas nociceptivas antes de la cirugía (línea basal), después en varios puntos de tiempo tras la administración de los compuestos de ensayo. El ensayo nociceptivo se puede hacer de 7- 21 días tras la cirugía. Los compuestos se administran generalmente 0,5-12 h antes del ensayo.
- 25

Neuropatía dolorosa inducida por quimioterapia:

- 30 Se induce la neuropatía por quimioterapia por la administración i.p. de 1 mg/kg de Taxol que se administra una vez/día en 4 días alternados (dosis total = 4 mg/kg) (Polomano y col., Pain, 94:293-304, 2001). El ensayo nociceptivo se puede hacer de 9-30 días tras el inicio de la administración de Taxol. Los compuestos se administran generalmente de 0,5-12 h antes del ensayo.

Ensayo nociceptivo:

- 35 *Alodinia mecánica:* El ensayo de alodinia mecánica se llevó a cabo utilizando el procedimiento al revés de Dixon, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462, 1980, modificado en cuanto a los umbrales mecánicos por Chaplan y col., J. Neurosci. Methods 53:55-63, 1994. Para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimentos transparentes de plexiglás con un flor de malla de goma y se les permite habituarse durante un periodo de al menos 15 minutos. Tras la habituación, se presentan una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. Cada presentación dura un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento de retirada. El encogimiento, la retirada o el lamido de la garra se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo. El 50% del umbral de retirada se calculará utilizando el procedimiento descrito por Chaplan y col., J. Neurosci. Methods 53:55-63, 1994.
- 40

- 45 *Hiperalgnesia térmica:* Las latencias de retirada de la garra posterior frente a un estímulo térmico nocivo se determinaron utilizando un aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) siguiendo la técnica descrita por Hargreaves y col., Pain 32: 77-88, 1988. El calor radiante que se consigue se enfoca en la superficie plantar de la garra ipsilateral, y se determina la latencia de retirada de la garra. Un aumento de la latencia de la retirada de la garra demuestra la inversión de hiperalgnesia.

- 50 *Hiperalgnesia mecánica:* El ensayo de presión sobre la garra se puede utilizar para evaluar la hiperalgnesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la garra trasera (PWT) frente a un estímulo mecánico nocivo utilizando un analgesímetro (Ugo Basile) como se describe en Stein y col., Pharmacol. Biochem. Behav. 31:451-455, 1988. El peso máximo que se puede aplicar a la garra trasera se fija en 250 g y se toma el punto final como la retirada completa de la garra. Se determina el PWT una vez para cada rata en cada punto de tiempo.

- 55 *Alodinia por frío:* Para medir la alodinia por frío, se aplica na gota de acetona en la superficie plantar de la garra por la parte de abajo de la rejilla sobre la que los animales están utilizando una jeringa de Hamilton de 50 µl. El proceso

se lleva a cabo 5 veces con un intervalo de 3 min entre cada tiempo. Se registrará un agitado vigoroso como respuesta positiva, y se registra el tiempo que tarda el agitado. De manera alternativa, se puede ensayar la alodinia por frío utilizando el procedimiento del baño de agua fría en el que se colocan los animales en un baño de agua fría con agua a una profundidad de 1,5- 2,0 cm y a una temperatura de 3-4 grados centígrados y se cuenta el número de elevaciones de las garras.

Distensión colo-rectal (CRD):

Antes de la inducción del modelo, los animales se privan de alimento pero se les permite el acceso al agua ad libitum durante 16 h antes de la inducción del modelo. Se fija un globo de látex de 5 cm a un sistema barostático compuesto por un medidor de flujo y un programa de control de presión por una longitud de tubos. Bajo anestesia con isoflurano, se inserta el balón en el colon distal por el ano a una distancia de 5 cm del ano y pegado con una cinta a la base de la cola. Tras la anestesia, el animal se coloca sin restricciones en una jaula limpia de polipropileno y se le permite aclimatarse durante 30 min. El globo se infla progresivamente desde 0-75 mm Hg en aumentos de 5 mm cada 30 s. El umbral de reacción colónica se define como la presión que induce la primera contracción abdominal. La contracción abdominal es indicativa de dolor visceral y se correlaciona con encorvamiento, posición encorvada, lamido del abdomen posterior, ondas repetidas de contracción de la musculatura oblicua ipsilateral con giro hacia dentro de la extremidad trasera ipsilateral, estiramiento y aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo (Wesselman, Neurosci. Lett., 246:73-76, 1998). De manera alternativa, se pueden colocar electrodos en la musculatura oblicua externa para registro electromiográfico de las contracciones abdominales. En este caso se cuantifica la actividad EMG durante el inflado del balón colónico. Los compuestos se administran en general de 0,5- 12 h antes del ensayo.

Ensayo de retorcimiento por ácido acético:

Se administra una solución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) i.p. a ratas y se cuenta el número de constricciones abdominales en 30 min. Los compuestos se administran en general de 0,5 a 12 h antes del ensayo.

Registros de nervios aferentes de la vejiga:

Con el fin de determinar el papel preciso de la inhibición de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} en la respuesta de micción, los compuestos de ensayo se examinaron en cuanto a su capacidad para modular la señalización aferente de la vejiga urinaria. Se evaluaron los compuestos en la preparación de vejiga urinaria/nervio pélvico descrito por Vlaskovska y col., J. Neuroscience, 21:5670-7, 2001, y Cockayne y col., J. Physiol. 567:621-39, 2005. En resumen, todo el tracto urinario unido a las vértebras posteriores y tejidos adyacentes se aislaron en bloque y se sobre fusionaron en una cámara de registro con solución de Krebs oxigenada (5% de CO₂ y un 95% de O₂). La vejiga se cateterizó por medio de la uretra para la infusión intraluminal. Se inserta un segundo catéter de doble luz en la vejiga para medir la presión intraluminal y para drenar la vejiga. Después de prepararse la vejiga, el nervio pélvico que sale por las vértebras se disecciona y se empala con un electrodo de succión de cristal. Se mide la actividad del nervio utilizando procedimientos electrofisiológicos de referencia. Tras un periodo de estabilización de 60 min, se llevaron a cabo repetidas distensiones en disminución hasta que la respuesta aferente se estabiliza. La respuesta aferente estabilizada se utilizó para comparar la mecanosensibilidad de los aferentes de la vejiga entre diferentes grupos de tratamiento.

Ensayo de contracción isovolumétrica de la vejiga:

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley hembras, se traqueotomizaron, y se canularon en la arteria carótida y la vena femoral. Se accedió a la vejiga urinaria por medio de una incisión abdominal, y los uréteres se ligaron y transectaron. Se canuló la vejiga urinaria para la infusión de fluidos y mediciones de la presión.

Tras la cirugía, la vejiga se infunde con solución salina hasta que se producen contracciones estables de la vejiga inducidas por el volumen. Una vez que se obtienen umbrales estables de volumen y frecuencia de contracciones, el animal se dosifica con el compuesto y se mide la frecuencia de contracciones.

Modelos de relleno y cistitis de la función de la vejiga:

Los animales se anestesian, y se lleva a cabo una cistometría cerrada transuretral como se había descrito anteriormente (Dmitrieva y col., Neuroscience 78:449-59, 1997; Cockayne y col., Nature 407:1011-5, 2000). La vejiga se cateterizó por vía transuretral con un catéter de polipropileno PE-10. Cada cistometrograma consiste en llenar la vejiga lentamente con solución salina normal por medio del catéter transuretral, y luego registrar la presión asociada con el llenado por medio de un transductor de presión. Las contracciones mayores que el valor de un umbral predeterminado se interpreta como contracciones de micción. Se registran para cada cistometrograma, el volumen al que se producen contracciones activas (umbral de micción) y el número de contracciones por cistometrograma. Se determinan entonces los efectos de los compuestos.

Los cistometrogramas se pueden obtener también en modelos animales de cistitis en los que se irritan las vejigas por inyección de ciclofosfamida (150 mg/kg, i.p.) 24 h antes de la cistometría, o por infusión de hasta un 1% de ácido acético durante la cistometría.

Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos que se proporcionan en el presente documento y no se deben considerar de ninguna manera como limitantes de su alcance. En los ejemplo, todas las temperaturas son en grados Celsius (a menos de que se indique otra cosa). Los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se proporcionan en el presente documento junto con los datos de su actividad biológica se presentan en la Tabla siguiente. Las síntesis de estos compuestos representativos se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente.

Compuestos ejemplares que se proporcionan en el presente documento

Los siguientes compuestos se han o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento. Un ensayo de captación de calcio se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente y la actividad de cada compuesto se expresa de la siguiente manera:

- + el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X_{2/3}H >1000 nM
- ++ el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X_{2/3}H de 501-1000 nM
- +++ el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X_{2/3}H de 100-500 nM
- ++++ el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X_{2/3}H <100
- * el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X₃ >1000 nM
- ** el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X₃ de 501-1000 nM
- *** el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X₃ de 100-500 nM
- **** el compuesto mostraba una CI_{50} hP2X₃ <100

TABLA 1: CI_{50} del flujo de Ca de los Compuestos Ejemplares

ID	Estructura	PM (Calc)	PM (Obs)	CI_{50} hP2X _{2/3} H (nM)	CI_{50} hP2X ₃ (nM)
28		415,49	416,3	+++	****
99		419,46	420,5	+	*
106		450,56	451,5	++++	****
118		428,53	429,2	++++	****
122		414,51	415,5	++++	****
123		468,48	469,4	++++	****
135		482,5	483,2	++++	****
145		485,48	486,4	+++	***
146		484,48	485,4	++++	****

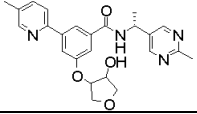
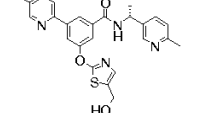
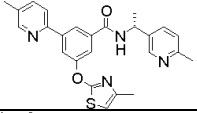
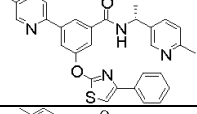
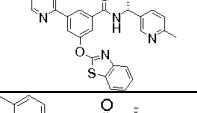
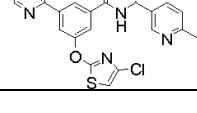
(continuación)

ID	Estructura	PM (Calc)	PM (Obs)	Cl ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	Cl ₅₀ hP2X ₃ (nM)
150		498,5	499,5	++++	****
151		501,48	502,5	+++	****
155		343,39	344,2	+	*
160		342,4	343,3	++	***
173		428,53	429,3	++++	****
174		429,52	430,4	++++	****
175		434,56	435,4	+++	****
178		444,53	445,6	++++	****
179		430,51	431,4	++++	****
220		401,39	401,7	+	***
225		362,43	363,1	+++	****
264		430,53	431	++++	****
265		405,5	406,4	+++	****
266		406,48	407,2	+++	****
269		431,52	432,2	++++	****
270		425,49	426,3	++++	****
271		424,5	425,1	++++	****

(continuación)

ID	Estructura	PM (Calc)	PM (Obs)	Cl ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	Cl ₅₀ hP2X ₃ (nM)
272		425,49	426,3	+++	****
273		426,48	427,2	++	***
328		419,52	420,4	++++	****
329		391,47	392,3	+++	****
332		447,53	448,6	+++	****
333		417,51	418,6	++++	****
334		431,53	432,2	++++	****
335		431,53	432,3	++++	****
339		432,52	433,2	+++	****
344		421,49	422,3	+++	****
345		405,5	406	++++	****
347		433,51	434,1	+++	****
348		435,52	436,3	++++	****
349		446,55	447,4	+++	****
355		433,51	434,2	+	****
357		418,49	419,1	+++	****

(continuación)

ID	Estructura	PM (Calc)	PM (Obs)	Cl ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	Cl ₅₀ hP2X ₃ (nM)
364		434,49	435,2	+++	****
372		460,56	461,1	++++	****
374		444,56	445,4	++++	****
375		506,63	507,4	+++	***
376		480,59	481,3	++++	****
384		464,97	465,2	++++	****

A partir de la descripción anterior, se producirán diversas modificaciones y cambios en las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento para los expertos en la técnica. Todas estas modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas pretenden incluirse en la misma.

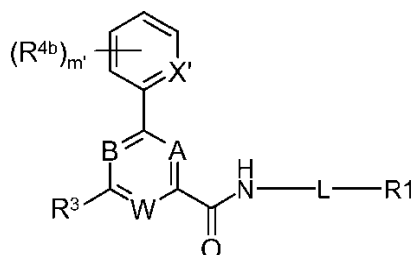
- 5 Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se proporcionan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado en una base automática mediante el uso de un programa de software de nombramiento químico disponible en el mercado, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nombramiento Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso en el que el nombre químico
- 10 indicado y la estructura representada difieran, la estructura representada se controlará.

Las estructuras químicas mostradas en el presente documento se prepararon usando ISIS[®]/DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando un centro quiral existe en una estructura pero no se muestra ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la

15 estructura quiral se incluyen por la estructura.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula 1:



1

en la que

- 5 cada uno de A, B y W se seleccionan independientemente entre CR⁴;
 X' es N;
 L es -C(R^{2a}R^{2b})-;
 R¹ se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄ o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄ de 4-7 miembros;
 10 cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi-alquilo C₁-C₄;
 R³ es OR^{3a}, CN, COR^{3a}, COOR^{3a}, SOR^{3a}, CONR^{3a}R^{3b}, SONR^{3a}R^{3b} o SO₂NR^{3a}R^{3b};
 R^{3a} es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin
 sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 15 R^{3b} es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; o R^{3a} y R^{3b} se unen juntos para formar un anillo cicloheteroalquilo
 de 3-7 átomos;
 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir,
 acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir,
 20 alcoxycarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir,
 arilalquilo sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo
 sustituido, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o
 sin sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir,
 heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, nitro y tiol;
 cada R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin
 25 sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir,
 alcoxi sustituido o sin sustituir, alcoxycarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilarilamino sustituido o sin sustituir,
 arilalquiloxi sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo
 sustituido o sin sustituir, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido,
 30 aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin
 sustituir, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroariloxi, heteroarilo
 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxi, nitro y tiol;

y el subíndice m' se selecciona entre 0-4;
 con la condición de que

- 35 i) cuando R³ sea CO₂Me u OR^{3a}; entonces R¹ es distinto de fenilo sin sustituir; y
 ii) cuando R¹ sea heterocicloalquilmetilo de 5-6 miembros, y R³ sea CO₂Me entonces R^{4b} es distinto de Cl o 4-F;

o una sal, N-óxido, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que "sustituido" se refiere a sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 40 halógeno, -R⁶⁸, -O- =O, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -S-, =S, -NR⁶⁸R⁶⁹, =NR⁶⁸, -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -
 N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁸, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁸, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁸)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁸)(OR⁶⁹), -
 C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -C(O)O-, -C(S)OR⁶⁸, -NR⁷⁰C(O)NR⁶⁸R⁶⁹, -NR⁷⁰C(S)NR⁶⁸R⁶⁹, -
 NR⁷¹C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹ y -C(NR⁷⁰)NR⁶⁸R⁶⁹;
 en la que cada R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ son independientemente:

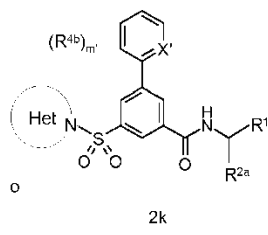
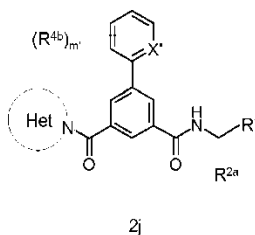
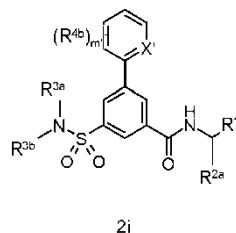
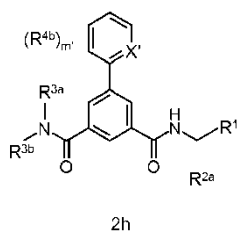
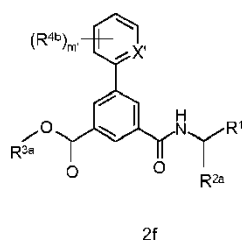
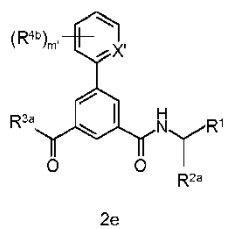
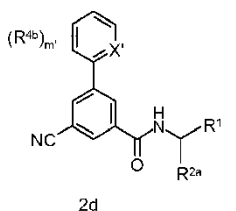
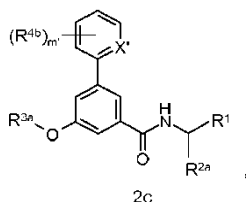
- 45 • hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,
 heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo; o
 • alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxi; o
 • arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros cada uno
 de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin

sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de A, B y W es CH.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que L se selecciona entre -CH₂-, -CHMe-, -CMe₂-, -CH(CH₂OH)- y -CH(CH₂CH₂OH)-.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de acuerdo con la fórmula 2c, 2d, 2e, 2f, 2h, 2i, 2j o 2k:



10

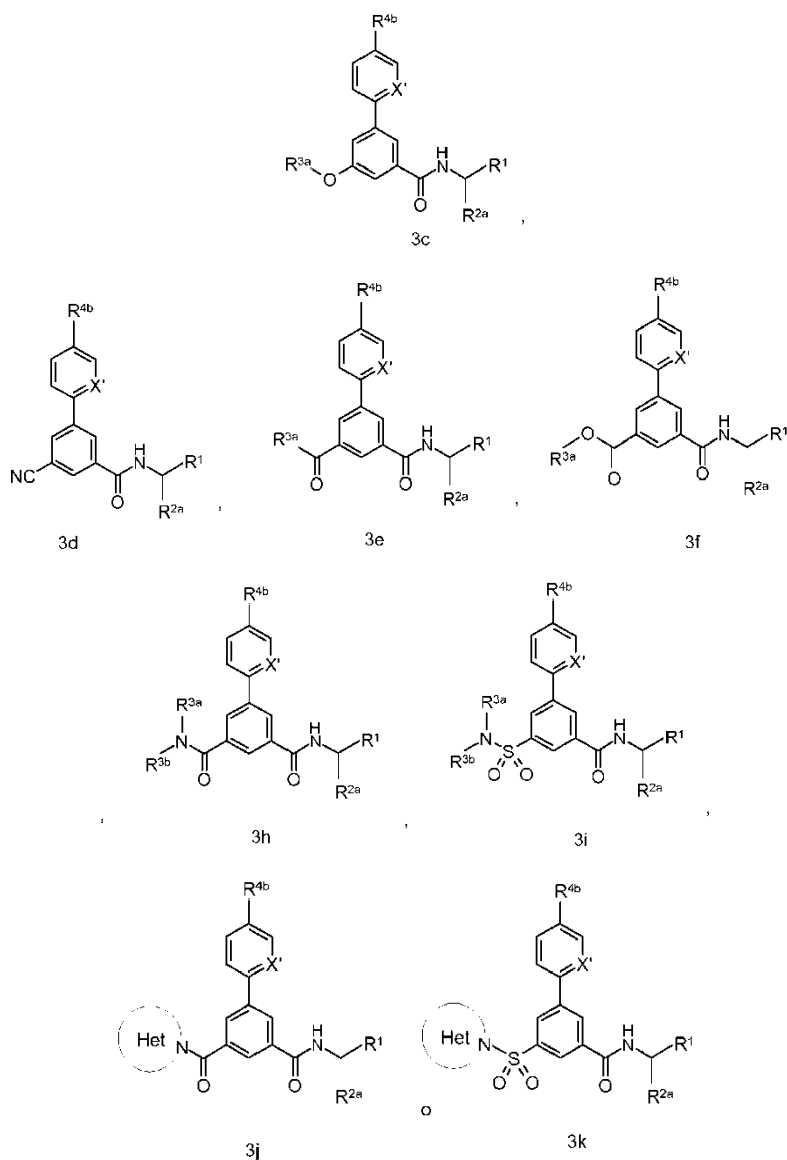
en las que

X', R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b} y m' son como en la reivindicación 1; R^{2a} es H, Me, CH₂OH o CH₂CH₂OH; y Het es heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; o una sal, solvato, N-óxido, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el subíndice m' es 1, 2 o 3.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que cada R^{4b} es independientemente H, alquilo C₁-C₄, halo alquilo C₁-C₄, CN, NO₂ o halo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de acuerdo con la fórmula 3c, 3d, 3e, 3f, 3h, 3i, 3j o 3k:



- 5 en las que
 X' , R^1 , R^{3a} , R^{3b} y R^{4b} , son como en la reivindicación 1; R^{2a} es H, Me, CH_2OH o CH_2CH_2OH ; y Het es heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; o una sal, solvato, N-óxido, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^{3a} es alquilo sustituido o sin sustituir.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^{3a} es metilo sustituido.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^{3a} es metoximetilo, metoxietilo, dimetilaminometilo o dimetilaminoetilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^{3a} es heteroarilo sustituido o sin sustituir.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^{3b} es H o alquilo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en el que Het es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo y azepin-1-ilo, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alcoxi, dialquilamino, halo, haloalquilo, hidroxilo o hidroxialquilo.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^{4b} es H, alquilo C_1-C_4 , halo-alquilo C_1-C_4 o halo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir o piridilo, pirazinilo, tiazolilo o pirimidinilo sustituido o sin sustituir.

5 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R¹ se selecciona entre hidroxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, o heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄ de 4-7 miembros.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

ID	Nombre IJC IUPAC
28	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
99	3-(5-fluoropiridin-2-il)-N-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
106	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzamida
118	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
122	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
123	3-(5-metilpiridin-2-il)-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-N-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]benzamida
135	3-(5-metilpiridin-2-il)-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida
145	N-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(5-metilpiridin-2-il)-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
146	3-[[3-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]benzamida
150	3-[[3-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida
151	N-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[3-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-5-(5-metilpiridin-2-il)benzamida
155	3-ciano-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]benzamida
160	3-ciano-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzamida
173	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
174	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
175	N-[1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil]-3-(5-metilpiridin-2-il)-5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]benzamida
178	3-[[3-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
179	3-[[3-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzamida
220	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-(trifluorometoxi)benzamida
225	3-metoxi-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida
264	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida
265	3-(2-metoxietoxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
266	3-(2-metoxietoxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida
269	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida
270	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(piridin-2-iloxi)benzamida
271	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(piridin-2-iloxi)benzamida

(continuación)

ID	Nombre IJC IUPAC
272	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(pirimidin-2-iloxi)benzamida
273	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(pirimidin-2-iloxi)benzamida
328	3-[(1-metoxipropan-2-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
329	3-(2-hidroxietoxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
332	3-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
333	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(oxolan-3-iloxi)benzamida
334	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(oxolan-3-ilmetoxi)benzamida
335	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(oxolan-2-ilmetoxi)benzamida
339	3-[(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
344	3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
345	3-[(1-hidroxipropan-2-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
347	3-[(4-hidroxi-oxolan-3-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
348	3-[(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
349	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-(morfolin-2-ilmetoxi)benzamida
355	3-[(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida
357	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(oxolan-3-iloxi)benzamida
364	3-[(4-hidroxi-oxolan-3-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida
372	3-[[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
374	3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
375	3-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-5-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]benzamida
376	3-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida
384	3-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-5-(5-metilpiridin-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]benzamida

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

10 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en que la enfermedad o afección se selecciona de entre: dolor que incluye el dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor crónico, dolor visceral, dolor dental y dolor de cabeza que incluye la migraña, cefalea en racimo y cefalea por tensión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por, o dan como resultado, neuroinflamación, encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, manía depresiva, trastorno bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; enfermedades y trastornos neurológicos y neurodegenerativos; epilepsia y trastornos convulsivos; disfunción de próstata, vejiga e intestino grueso, incontinencia urinaria, dificultad urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de vías aéreas tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de vías aéreas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados por, o dan como resultado, inflamación, artritis, artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, enfermedades y trastornos autoinmunitarios; picor/prurito, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; 15 20 cáncer; y trastorno renal.

21. El compuesto para el uso de la reivindicación 20, en que el dolor visceral es asociado con enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y varios trastornos ginecológicos y urológicos.