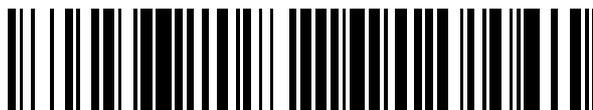


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 481**

51 Int. Cl.:

C07D 213/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007 E 07775220 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2010493**

54 Título: **Antagonistas del canal de calcio de tipo T de piridil amida**

30 Prioridad:

12.04.2006 US 791372 P

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

13.04.2016

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BARROW, JAMES, C.;
BIEBER, KELLY-ANN, S.;
CUBE, ROWENA, V.;
MATTERN, MAMIO CHRISTA;
REGER, THOMAS, S.;
SHU, YOUHENG y
YANG, ZHI-QIANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 566 481 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del canal de calcio de tipo T de piridil amida

5 **Antecedentes de la invención**

Los canales de calcio de la membrana plasmática son miembros de una superfamilia variada de proteínas de canal abierto por voltaje. Los canales de calcio son proteínas transmembrana de múltiples subunidades que permiten la entrada controlada de iones de Ca^{2+} en las células desde el líquido extracelular. Las células excitables, en todo el reino animal y al menos algunas células bacterianas, fúngicas y vegetales, poseen uno o más tipos de canales de calcio. Casi todas las células "excitables" en los animales, tales como las neuronas del sistema nervioso central (SNC), las células nerviosas periféricas y las células musculares, incluyendo las de los músculos esqueléticos, los músculos cardíacos y los músculos lisos venosos y arteriales, tienen canales de calcio dependientes de voltaje.

Se han identificado múltiples tipos de canales de calcio en células de mamíferos de diversos tejidos, incluyendo el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el pulmón, el músculo liso y el cerebro. Un tipo importante de esta familia son los canales de calcio de tipo L, cuya función es inhibida por las clases conocidas de bloqueantes de canales calcio (dihidropiridinas tales como nifedipino, fenilalquilaminas tales como verapamilo y benzotiazepinas tales como diltiazem). Las clases adicionales de los canales de calcio de la membrana plasmática se denominan T, N, P, Q y R.

Los canales de calcio de "tipo T" (o "activados por bajo voltaje") se llaman así porque sus aperturas son de duración más breve (T = transitoria) que las aperturas de los canales de calcio tipo L, más largas (L = larga duración). Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activados por alto voltaje) y muestran cinéticas y propiedades dependientes del voltaje variadas. Existen tres subtipos de canales de calcio de tipo T que se han identificado molecularmente, farmacológicamente y electrofisiológicamente de diversos animales de sangre caliente incluyendo la rata [*J Biol. Chem.* 276 (6) 3999-4011 (2001); *Eur J Neurosci* 11 (12): 4171-8 (1999); revisado en *Cell Mol Life Sci* 56 (7-8): 660-9 (1999)]. Estos subtipos se han denominado $\alpha 1G$, $\alpha 1H$ y $\alpha 1I$. Las propiedades moleculares de estos canales demuestran que las secuencias de aminoácidos son idénticas entre el 60-70 %. La caracterización electrofisiológica de estos subtipos individuales ha revelado diferencias en sus niveles de activación dependiente del voltaje, inactivación, desactivación e inactivación en estado estacionario y en sus selectividades a diversos iones tales como el bario (*J Biol. Chem.* 276 (6) 3999-4011 (2001)). Farmacológicamente, estos subtipos también tienen sensibilidades diferentes al bloqueo por níquel iónico. Estos subtipos de canales también se expresan en diversas formas debido a su capacidad para experimentar diversos acontecimientos de corte y empalme durante su ensamblaje (*J Biol. Chem.* 276 (6) 3999-4011 (2001)).

Los canales de calcio de tipo T se han implicado en patologías relacionadas con diversas enfermedades y trastornos, incluyendo la epilepsia, el temblor esencial, el dolor, el dolor neuropático, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, las alteraciones del sueño, la psicosis, esquizofrenia, la arritmia cardíaca, la hipertensión, el dolor, el cáncer, la diabetes, la infertilidad y la disfunción sexual (*J Neuroscience*, 14, 5485 (1994); *Drugs Future* 30 (6), 573-580 (2005); *EMBO J*, 24, 315-324 (2005); *Drug Discovery Today*, 11, 5/6, 245-253 (2006)). Los regímenes terapéuticos conocidos para dicho tratamiento de dichas enfermedades y trastornos sufren numerosos problemas. En consecuencia, sería muy deseable una forma más fisiológica para tratar estas enfermedades y trastornos.

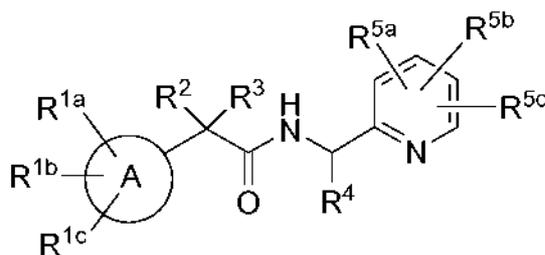
El documento US 2003/0158218 A1 desvela inhibidores de la trombina que muestran una estructura de piridin-2-ilmetil-acetamida.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de piridil amida que son antagonistas de los canales de calcio de tipo T y que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos en las que están implicados los canales de calcio de tipo T. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos y composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados los canales de calcio de tipo T.

55 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



I

en la que:

- 5 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo;
 R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - 10 (3) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 - (4) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 - 15 (5) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (6) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (7) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
 - (8) -NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 - (9) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - 20 (10) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (11) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (12) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (13) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (14) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
 - 25 (15) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (16) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (17) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (18) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (19) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - 30 (20) -NO₂ y
 - (21) -CN,

o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 35
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) halógeno
 - 40 (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (6) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,

45 o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un ceto grupo,
 o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con R¹³;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50
- (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (2) -cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (3) alquenilo C₂₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (4) alquinilo C₂₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - (5) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 - 55 (6) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹ y

(7) $-(C=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) hidroxilo,
 - (4) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
 - 10 (5) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
 - (6) -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
 - 15 (7) $-O_n$ -fenilo o $-O_n$ -naftilo, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
 - (8) $-O_n$ -heterociclo, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
 - 20 (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
 - (10) $-NR^{10}R^{11}$,
 - (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 - (12) $-NR^{10}-S(O)_2R^{11}$,
 - (13) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 o 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
 - 25 (14) $-CO_2H$,
 - (15) $-CN$,
 - (16) $-NO_2$;
 - (17) o R^{5a} y R^{5b} tomados juntos forman un anillo de pirrolilo o imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto o hidroxilo;

30 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en:

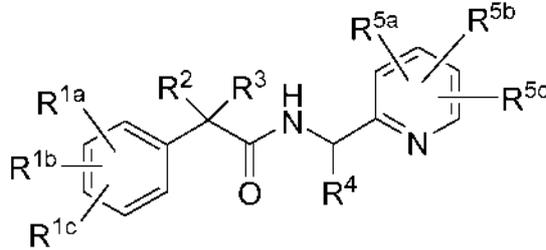
- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- 35 (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1 (en el que si m es 0 o n es 0, está presente un enlace y en el que si m es 0 y n es 0, está presente un enlace sencillo) donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}),
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 40 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (7) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 45 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
- (10) $-NR^{10}OR^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_qR^{12}$,
- 50 (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$ y
- (15) $-NO_2$;

55 R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidroxilo,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C_{1-6} ,
- 60 (4) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (6) $-O(C=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (7) $-NH$ -alquilo C_{1-6} ,
- (8) fenilo,
- (9) heterociclo,
- 65 (10) $-CO_2H$ y
- (11) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

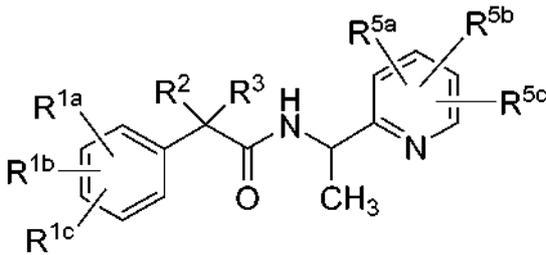
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ib:



Ib

5 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

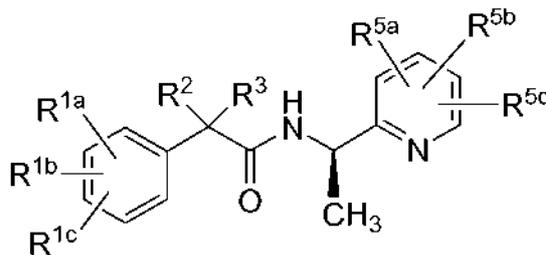
10 Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ic:



Ic

15 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ic':

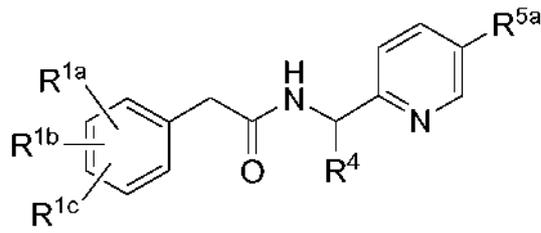


Ic'

20 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Id:

25

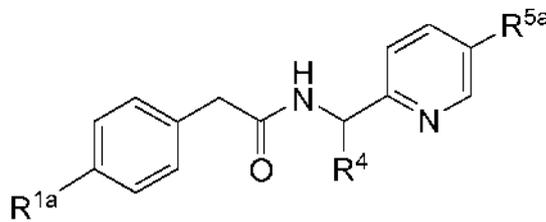


Id

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R⁴ y R^{5a} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

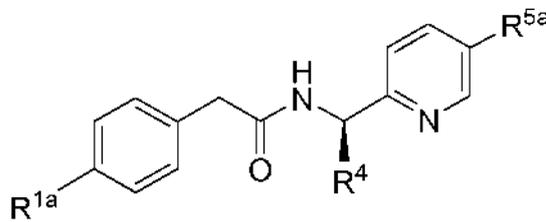
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ie:



Ie

10 en la que R^{1a}, R⁴ y R^{5a} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ie':

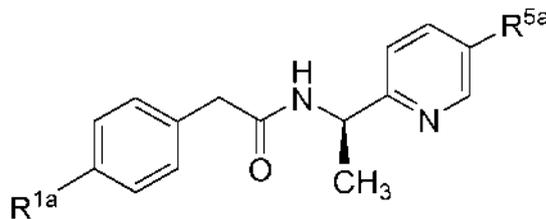


Ie'

15

en la que R^{1a}, R⁴ y R^{5a} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ie'':



Ie''

20

en la que R^{1a} y R^{5a} se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo. Además, la presente invención incluye compuestos en los que A es piridilo.

25

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que: R^{1c} es hidrógeno, y R^{1a} y R^{1b} se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
 - 5 (2) fenilo o naftilo, que están sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
 - (3) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
 - 10 (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (6) alqueno C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
 - (7) -NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 - (8) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (9) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - 15 (10) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (11) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (12) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (13) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
 - (14) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - 20 (15) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (16) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (17) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 - (18) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 25 o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1b} es hidrógeno, R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -NO₂,
- 35 (3) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo, y
- (6) alqueno C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1b} es hidrógeno, R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (2) imidazolilo, que es sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (3) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 45 (4) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (5) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (6) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
- (7) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (8) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 50 (9) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (10) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
- (11) triazolilo, que es sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es 4-fenilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

60 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es isopropilo o terc-butilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

65

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} se localiza en la posición 4 del fenilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, y
- 10 (4) cicloalquilo C₃₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) hidrógeno,
- (2) fluoro,
- (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₆, y
- (4) cicloalquilo C₃₋₆.

20 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² es hidrógeno y R³ es hidrógeno. En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² es fluoro y R³ es fluoro. En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² es metilo y R³ es hidrógeno. En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² es ciclopropilo y R³ es hidrógeno.

25 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ está en la orientación (R).

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o -NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (2) -cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo,
- (3) -alqueno C₂₋₆,
- 35 (4) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (5) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹ y
- (6) -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

40 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o -O-alquilo C₁₋₆, y
- (2) -alqueno C₂₋₆,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₆.

45 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 (1) CH₃,
- (2) CH₂OH,
- (3) CH₂OCH₃,
- (4) CH₂CH₃,
- (5) CH=CH₂,
- (6) CH₂CH₂OH,
- 55 (7) CH₂CH=CH₂,
- (8) CH₂CH₂F,
- (9) CH₂CF₂,
- (10) CH₂-fenilo,
- (12) CH₂-ciclopropilo,
- 60 (13) CH₂-ciclobutilo,
- (14) ciclopropilo,
- (15) ciclobutilo,
- (16) CH₂CH₂CH₃, y
- (17) -(C=O)-O-CH₃.

65

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH o ciclopropilo.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ es CH₃.

5

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R⁴ es (R)-CH₃.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

10

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, y
- (5) -alqueno C₂₋₄.

15

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

20

- (1) hidrógeno,
- (2) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆,
- (3) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (4) -NH-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
- (5) N(alquilo) C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo independientemente está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
- (6) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (7) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (8) -S(O)₂-NH-alquilo C₁₋₆,
- (9) -S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂, y
- (10) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

25

30

35

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆,
- (3) -O-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆, y
- (4) -NH-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆.

40

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

45

- (1) hidrógeno,
- (2) fluoro,
- (3) cloro,
- (4) bromo,
- (5) hidroxilo,
- (6) -CH₃,
- (7) -CH₂OH,
- (8) -CH₂CH₃,
- (9) -CH₂=CH₂,
- (10) -CH₂CH₂CH₃, y
- (11) ciclopropilo.

50

55

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} es -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

60

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) -OCH₃,
- (3) -OCH₂F,

65

- 5 (4) -OCH₂-ciclopropilo,
 (5) -OCH₂-fenilo,
 (6) -OCH₂CH₃,
 (7) -OCH₂CF₃,
 (8) -OCH₂CH₂CH₃,
 (9) -OCH₂(C=O)OCH₂CH₃,
 (10) -OCH₂(C=O)NHCH₂CH₃,
 (11) -OSO₂CH₃, y
 (12) -O(C=O)OCH₃.

10 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} es -OCH₂CF₃.

15 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 (1) hidrógeno,
 (2) -NHCH₂CF₃,
 (3) -NHCH₂C(CH₃)₃,
 (4) -NHCH₂CH₂C(CH₃)₃,
 (5) -NHCH(CH₃)CH₂CH₃,
 (6) -NH-ciclopropilo, y
 (7) -NHCH₂-ciclopropilo.

25 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 30 (1) hidrógeno,
 (2) piridilo,
 (3) -O-piridilo,
 (4) -NH-piridilo,
 (5) imidazolilo,
 (6) oxazolilo,
 (7) pirrolilo,
 35 (8) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, ceto o halo,
 (9) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (10) tiomorfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 (11) piperazinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.

40 En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno y R^{5c} es hidrógeno.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a} se localiza en la posición 5 del piridilo, R^{5b} es hidrógeno y R^{5c} es hidrógeno.

45 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico de este tipo producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, se incluyan dentro del ámbito de la presente invención. Se pretende
 55 que la presente invención abarque todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos.

60 Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se sabe en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

65 Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos

convencionales, tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento es con frecuencia la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva, usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Como se aprecia por los expertos en la materia, halógeno o halo como se usan en el presente documento se pretende que incluyan fluoro, cloro, bromo y yodo. De forma similar, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo como que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de manera que alquilo C₁₋₈ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. De forma similar, alqueno C₂₋₆ se define para identificar el grupo como que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, que incorpora al menos un doble enlace, que puede estar en una disposición E o Z. Un grupo que se indica como que está sustituido de forma independiente con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de dichos sustituyentes. El término "heterociclo", como se usa en el presente documento incluye restos heterocíclicos tanto insaturados como saturados, en los que los restos heterocíclicos insaturados (es decir, "heteroarilo") incluyen benzoimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinoilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y los N-óxidos de los mismos, y en los que los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidinoilo, 1,4-dioxanoilo, hexahidroazepinoilo, piperazinoilo, piperidinoilo, piridin-2-onilo, pirrolidinoilo, morfolinoilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinoilo y tetrahidrotienilo, y los N-óxidos de los mismos y los S-óxidos de los mismos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo las bases inorgánicas u orgánicas y los ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Son realizaciones particulares las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Pueden existir sales en forma sólida en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural sustituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina-diamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son realizaciones particulares los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usan en el presente documento, se pretende que las referencias a los compuestos de Fórmula I incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables.

El uso de los compuestos desvelados en los Ejemplos y en el presente documento ejemplifica la invención. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos desvelados en los siguientes Ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos objeto son útiles en un método para antagonizar la actividad del canal de calcio de tipo T en un paciente tal como un mamífero que necesite dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos desvelados en el presente documento como antagonistas de la actividad de los canales de calcio de tipo T. Además de los primates, especialmente los seres humanos, pueden tratarse otros diversos mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina. La presente invención se refiere adicionalmente a un uso de un compuesto de la presente invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad del canal de calcio de tipo T o para tratar los trastornos y enfermedades señalados en el presente documento en seres humanos y animales.

El sujeto tratado en los presentes métodos es generalmente un mamífero, en particular, un ser humano, hombre o mujer. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se reconoce que un experto en la materia puede influir en los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente actualmente afectado por los trastornos o tratando profilácticamente un paciente afectado por los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o parada de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como a la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, en particular en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. Las expresiones "administración de" y o "administrar un" compuesto debería entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Se pretende que el término "composición", como se usa en el presente documento abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se pretende que dicho término en relación con una composición farmacéutica, abarque un producto que comprende el principio o principios activos y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquier dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, el diluyente o el excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de los canales de calcio de tipo T pueden determinarse fácilmente sin excesiva experimentación mediante la metodología bien conocida en la técnica, incluyendo el "Ensayo de flujo de Ca^{2+} FLIPR" y el "Ensayo de fijación de voltaje del Antagonista de calcio (Ca^{2+}) de tipo T" [descritos por Xia, et al., *Assay and Drug Development Tech.*, 1 (5), 637-645 (2003)]. En un experimento típico se registra la función del canal iónico de células HEK 293 que expresan el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) para determinar la actividad de los compuestos en el bloqueo de la corriente de calcio mediada por el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3). En este ensayo de fijación de voltaje del antagonista de calcio (Ca^{2+}) de tipo T se provocan corrientes de calcio desde el estado de reposo del canal de calcio alfa-10, H o I humanos (CaV 3.1, 3.2, 3.3) de la siguiente manera. La información de la secuencia de los canales de calcio de tipo T (activados por bajo voltaje) se desvela con todo detalle en, por ejemplo, el documento US 5.618.720, el documento US 5.686.241, el documento US 5.710.250, el documento US 5.726.035, el documento US 5.792.846, el documento US 5.846.757, el documento US 5.851.824, el documento US 5.874.236, el documento US 5.876.958, el documento US 6.013.474, el documento US 6.057.114, el documento US 6.096.514, el documento WO 99/28342 y *J. Neuroscience*, 19 (6): 1912-1921 (1999). Se cultivaron células que expresan los canales de tipo T en medio de crecimiento que comprendía: DMEM, SFB aprobado por Tetsystem al 10 % (Clontech Laboratories Inc.), penicilina/estreptomicina 100 microgramos/ml, L-glutamina 2 mM, Zeocina 150 microgramos/ml, Blasticidina 5 microgramos/ml. La expresión del canal T fue inducida por la exposición de las células a tetraciclina 2 mM durante 24 horas. Se estiran pipetas de vidrio a un diámetro de punta de 1-2 micrómetros en un estirador de pipetas. Las pipetas se llenan con la solución intracelular y se inserta un alambre de plata clorurada a lo largo de su longitud, que después se conecta al cabezal del amplificador de fijación de voltaje. El tampón de tripsinización fue de tripsina al 0,05 %, EDTA 0,53 mM. La solución de registro extracelular consiste en (mM): NaCl 130 mM, KCl 4 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 2 mM, HEPES 20 mM, glucosa 30, pH 7,4. La solución interna consiste en (mM): CsCl 125, TEA-Cl 10, HEPES 10, NaCl 8, CaCl_2 0,06, EGTA 0,6, ATP-Mg 4, GTP 0,3; CsMeSO_3 135 mM, MgCl_2 1, CsCl 10, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4; o CsCl 135 mM, MgCl_2 2, MgATP 3, Na_2ATP 2, Na_2GTP 1, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4. Tras la inserción de la punta de la pipeta en el baño, se observa la resistencia en serie (el intervalo aceptable está entre 1-4 megaohmio). El potencial de unión entre las soluciones de la pipeta y del baño se pone a cero en el amplificador. Después la célula se parchea, el parche se rompe, y, después de la compensación para la resistencia en serie (> = 80 %), se aplica el protocolo de voltaje mientras se registra la respuesta de corriente de Ca^{2+} de la célula entera. Protocolos de voltaje: (1) potencial de mantenimiento de -80 mV cada 20 segundos pulsos a -20 mV durante 70 ms de duración; la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal se mide directamente a partir de la medición de la reducción en la amplitud de corriente máxima iniciada por el cambio de voltaje de -80 mV a -20 mV; (2) potencial de mantenimiento de -100 mV cada 15 segundos pulsos a -20 mV durante 70 ms de duración; la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal se mide directamente a partir de la medición de la reducción en la amplitud de corriente máxima iniciada por el cambio en el potencial de -100 mV a -20 mV. Se utilizó la diferencia en bloque en los dos potenciales de mantenimiento para determinar el efecto del fármaco en diferentes niveles de inactivación inducida por el nivel de potencial de estado de reposo de las células. Después de obtener corrientes de calcio basales de control, las soluciones extracelulares que contienen concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo se lavan sucesivamente. Una vez que se alcanza la inhibición del estado estacionario a una concentración de compuesto dada, se aplica una mayor concentración de

compuesto. Se representa el % de inhibición de la corriente de Ca^{2+} del control interno máxima durante la etapa de despolarización a -20 mV como una función de la concentración del compuesto.

5 La actividad antagonista de los canales de calcio de tipo T intrínseca de un compuesto que puede usarse en la presente invención puede determinarse mediante estos ensayos. En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad para antagonizar el canal de calcio de tipo T en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10^{\circ}\mu\text{M}$. Algunos de los compuestos de la presente invención tenían actividad para antagonizar el canal de calcio de tipo T en los ensayos mencionados anteriormente con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1^{\circ}\mu\text{M}$. Un resultado de este tipo es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en su uso como antagonistas de la actividad de los canales de calcio de tipo T.

15 Con respecto a otros compuestos desvelados en la técnica, los presentes compuestos muestran propiedades inesperadas, tales como con respecto a la duración de la acción y/o el metabolismo, tales como el aumento de la estabilidad metabólica, la potenciación de la biodisponibilidad o la absorción orales y/o la disminución de las interacciones fármaco-fármaco.

Los canales de calcio de tipo T se han implicado en una amplia gama de funciones biológicas. Esto ha sugerido un posible papel de estos receptores en diversos procesos de enfermedad en seres humanos u otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a los canales de calcio, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes acinéticos-rígidos (incluyendo la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo inducido por fármacos, el parkinsonismo postencefálico, la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia sistémica múltiple, la degeneración corticobasal, el complejo de demencia parkinsonismo-ELA y la calcificación de los ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga, incluyendo la fatiga de Parkinson, fatiga por esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos convulsivos, epilepsia y discinesias [incluyendo el temblor (tal como temblor de reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor de intención), la corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), la mioclonía (incluyendo la mioclonía generalizada y la mioclonía focal), los tics (incluyendo los tics simples, los tics complejos y los tics sintomáticos), el síndrome de piernas inquietas y la distonía (incluyendo la distonía generalizada tal como la distonía idiopática, la distonía inducida por medicamentos, la distonía sintomática y la distonía paroxística y la distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, torticolis espasmódica, distonía axial, espasmo distónico del escritor y distonía hemipléjica); cardiopatías, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, muerte súbita, ictus, disfunción sexual y reproductiva, tales como alteración de la fertilidad, infertilidad, enfermedades o trastornos en los que se produce una actividad oscilatoria anormal en el cerebro, incluyendo la depresión, la migraña, el dolor neuropático, la enfermedad de Parkinson, la psicosis y la esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que hay acoplamiento anormal de la actividad, en particular a través del tálamo; potenciación de la función cognitiva; potenciación de la memoria; aumento de la retención de memoria; aumento del rendimiento de entrenamiento; aumento de la respuesta inmunitaria; aumento de la función inmunitaria; sofocos; sudores nocturnos; extender la esperanza de vida; esquizofrenia; trastornos relacionados con los músculos que son controlados por los ritmos de excitación/relajación impuestos por el sistema neural, tales como el ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular; afecciones relacionadas con la proliferación celular, tales como vasodilatación o vasorrestricción y presión arterial; cáncer; arritmia cardíaca; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; afecciones del sistema genital/urinario; trastornos de la función sexual y la fertilidad; idoneidad de la función renal; grado de respuesta a los anestésicos; trastornos del sueño, alteraciones del sueño, incluyendo la potenciación de la calidad del sueño, la mejora de la calidad del sueño, el aumento de la eficiencia del sueño, el aumento del mantenimiento del sueño; el aumento del valor que se calcula a partir del tiempo que duerme un sujeto dividido por el tiempo que un sujeto intenta dormir; la mejora de la iniciación del sueño; la disminución de la latencia o inicio del sueño (el tiempo que tarda en dormirse); la disminución de las dificultades para conciliar el sueño; el aumento de la continuidad del sueño; la disminución del número de despertares durante el sueño; la disminución de los despertares intermitentes durante el sueño; la disminución de los estados de vigilia nocturnos; la disminución del tiempo despierto después del comienzo inicial del sueño; el aumento de la cantidad total de sueño; la reducción de la fragmentación del sueño; la alteración del ritmo adecuado, la frecuencia o la duración de los episodios de sueño REM; la alteración del ritmo adecuado, la frecuencia o la duración de los accesos de sueño de onda lenta (es decir, las etapas 3 o 4); el aumento de la cantidad y el porcentaje de la etapa 2 del sueño; promover el sueño de onda lenta; la mejora de la actividad EEG-delta durante el sueño; el aumento de la cantidad de sueño Delta temprano en el ciclo de sueño, el aumento del sueño REM tardío en el ciclo de sueño; la disminución de los estados de vigilia nocturnos, especialmente los estados de vigilia de la mañana; el aumento del estado de alerta durante el día; la reducción de la somnolencia diurna; el tratamiento o la reducción de la somnolencia diurna excesiva; el aumento de la satisfacción con la intensidad del sueño; el aumento del mantenimiento del sueño; insomnio idiopático; problemas para dormir; insomnio, hipersomnía, hipersomnía idiopática, hipersomnía con repetibilidad, hipersomnía intrínseca, narcolepsia, interrupción del sueño, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, vigilia, mioclonía nocturna,

interrupciones del sueño REM, desfase horario, trastornos del sueño de los trabajadores por turnos, disomnias, terror nocturno, insomnios asociados a trastornos depresivos, emocionales/del estado de ánimo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; empeoramiento vespertino del Alzheimer; afecciones asociadas a la ritmicidad circadiana, así como los trastornos mentales y físicos asociados a viajes a través de zonas horarias y a la rotación de los horarios de trabajo por turnos, afecciones debidas a fármacos que producen reducciones en el sueño REM como efecto secundario; fibromialgia; síndromes que se manifiestan por el sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que se asocia a alteraciones respiratorias durante el sueño; afecciones que son resultado de una disminución de la calidad del sueño; trastornos del estado de ánimo, tales como depresión o, más en particular, trastornos depresivos, por ejemplo, los trastornos depresivos mayores de episodio único o recurrentes y trastornos distímicos o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debido a una afección médica general y trastornos del ánimo inducidos por sustancias; trastornos de ansiedad incluyendo el trastorno de estrés agudo, la agorafobia, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, los ataques de pánico, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad por separación, la fobia social, la fobia específica, el trastorno de ansiedad inducido por sustancias y la ansiedad debida a una afección médica general; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía cardíaca de bypass e injerto, ictus, ictus isquémico, isquemia cerebral, traumatismo medular, trauma craneoencefálico, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico; Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados a la espasticidad muscular, incluyendo los temblores, la epilepsia, las convulsiones; trastornos cognitivos incluyendo la demencia (asociada a la enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o ictus, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; esquizofrenia o psicosis incluyendo la esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias; trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (incluyendo el delirio inducido por sustancias, la demencia persistente, el trastorno amnésico persistente, el trastorno psicótico o el trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias, incluyendo el alcohol, las anfetaminas, el cannabis, la cocaína, los alucinógenos, los inhalatorios, la nicotina, los opiáceos, la fenciclidina, los sedantes, los hipnóticos o los ansiolíticos); déficit de atención/trastorno de hiperactividad (TDAH); trastorno de la conducta; migraña (incluyendo la jaqueca); incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); incontinencia urinaria de urgencia (IUU); síntomas del tracto urinario inferior (STUI); tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, el alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo compulsivo); trastornos del ánimo (incluyendo la depresión, la manía, los trastornos bipolares); neuralgia del trigémino; pérdida de la audición; tinnitus; daño neuronal incluyendo el daño ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor intenso, el dolor intratable, el dolor inflamatorio, el dolor inflamatorio crónico, la neuropatía diabética, el dolor neuropático crónico, el dolor postraumático, el dolor óseo y articular (osteoartritis), el dolor de movimientos repetitivos, el dolor dental, el dolor por cáncer, el dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), el dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor postraumático, la neuralgia del trigémino, la migraña y la jaqueca.

Por tanto, en una realización la presente invención proporciona métodos para: tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia; tratar o controlar la enfermedad de Parkinson; tratar el temblor esencial; tratar o controlar el dolor, incluyendo el dolor neuropático; potenciar la calidad del sueño; incrementar el mantenimiento del sueño; aumentar el sueño REM; aumentar el sueño de ondas lentas; disminuir la fragmentación de los patrones de sueño; tratar el insomnio; potenciar la cognición; aumentar la retención de la memoria; tratar o controlar la depresión; tratar o controlar la psicosis; o tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia, en un paciente mamífero que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención. Los compuestos objeto son útiles adicionalmente en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades, los trastornos y las afecciones señalados en el presente documento.

La dosificación de principio activo en las composiciones de la presente invención pueden variarse, sin embargo, es necesario que la cantidad de principio activo sea de manera que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El principio activo puede administrarse a pacientes (animales y humanos) que necesiten tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales seguidas por un paciente entonces, la medicación simultánea y otros factores que los expertos en la materia reconocerán. En general, se administran niveles de dosificación de entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal por día al paciente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos de edad avanzada, para obtener un antagonismo eficaz de los canales de calcio de tipo T. El intervalo de dosis será generalmente de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente por día

que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente por día; en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día; en otra realización de aproximadamente 1 mg a 100 mg por paciente por día; y en otra realización de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día; en otra realización más de aproximadamente 1 mg a 30 mg por paciente por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosificación sólida, tal como que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de principio activo, o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de principio activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de principio activo. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día, tal como una vez o dos veces por día.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, cuando la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Dicho otro fármaco u otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente usada para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se utiliza un compuesto de la presente invención contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prevé una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación puede incluir también terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes posologías superpuestas. También se considera que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando se usa cada uno individualmente. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con otros dos o más compuestos activos.

Análogamente, pueden usarse compuestos de la presente invención en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente usada para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prevé una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación de peso del compuesto de la presente invención frente al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación de peso del compuesto de la presente invención frente al otro agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, incluyendo aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos generalmente estarán también dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con un agente anticonvulsivo tal como carbamazepina, clonazepam, valproato, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, lorazepam, midazolam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina o zonisamida. En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ácido valproico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente en forma de su sal de clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de la COMT tales como entacapona, inhibidores de la MAO-B, antioxidantes, antagonistas de los receptores de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de los receptores de serotonina y

agonistas de los receptores de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisurida y pramipexol se usan habitualmente en una forma no salina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con un compuesto de las clases fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona de agentes neurolépticos. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el compuesto objeto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan habitualmente en una forma no salina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sulfentanilo, sulindaco, tenidap y similares. De manera similar, el compuesto objeto puede administrarse con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante como la fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un antagonista de los canales de calcio de tipo L, tal como amlodipino. En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un antagonista de los receptores NK-1, un agonista beta-3, un inhibidor de la 5-alfareductasa (por ejemplo, finasterida o dutasterida), un antagonista de los receptores muscarínicos M3 (como darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, tolterodina o trosipio) o duloxetina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con compuestos que se sabe en la técnica que son útiles para potenciar la calidad del sueño y prevenir y tratar los trastornos del sueño y las alteraciones del sueño, incluyendo por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, antihistamínicos, benzodiacepinas, barbitúricos, ciclopirononas, agonistas del GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo los antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de la histamina incluyendo antagonistas de la histamina H₃, agonistas inversos de la histamina H₃, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónérgicos, otros antagonistas de la orexina, agonistas de la orexina, agonistas y antagonistas de la procineticina, pirazolopirimidinas, otros antagonistas de los canales de calcio de tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamorén, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilón, midafur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteón, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem, y las sales de los mismos, y las combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con el uso de métodos físicos, tales como con fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con un agente antidepresivo o antiansiedad, incluyendo los inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo los tricíclicos de amina terciaria y los tricíclicos de amina secundaria), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa

(IRMA), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antagonistas del factor liberados de corticotropina (CRF), los antagonistas α -adrenérgicos, los antagonistas de los receptores de neurocinina-1, los antidepresivos atípicos, las benzodiacepinas, los agonistas o antagonistas de la 5-HT_{1A}, especialmente los agonistas parciales de la 5-HT_{1A} y los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF). Los agentes específicos

5 incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona y ipsapirona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes anti-Alzheimer; inhibidores de la beta-secretasa; inhibidores de la gamma-secretasa; secretagogos de la hormona de crecimiento; hormona del crecimiento recombinante; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; AINE incluyendo el ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloide; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampicina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina; inhibidores de la colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo y tacrina; secretagogos de la hormona de crecimiento tales como ibutamorén, mesilato de ibutamorén y capromorelina; antagonistas de la histamina H₃; agonistas del AMPA; inhibidores de la PDE IV; agonistas inversos del GABA; o agonistas nicotínicos neuronales.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV (intracerebro-ventricular), intracisternal, inyección subcutánea o implante), por pulverización para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópicas y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitarias adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales atóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de

25 administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la

35 formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o afección de las enfermedades. Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

40 Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de

45 sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de

50 magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Las composiciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo está mezclado con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las

55 que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, vaselina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite adecuado. También pueden emplearse emulsiones de aceite-en-agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Para el uso tópico, pueden emplearse cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. Los

60 compuestos de la presente invención también pueden formularse para la administración por inhalación. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante un parche transdérmico mediante métodos

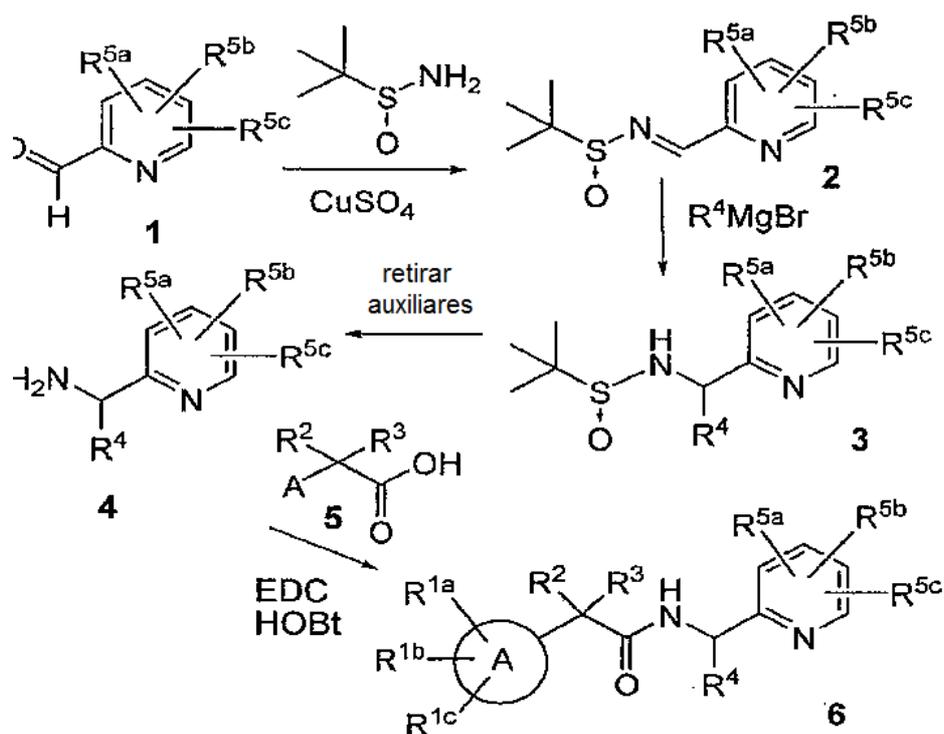
65

conocidos en la técnica.

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu: terc-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; BuLi: butil-litio; PIV: pivaloilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; Boc: terc-butiloxi carbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; DME: dimetoxietano; DEA: dietilamina; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; EtMgBr: bromuro de etilmagnesio; BSA: albúmina sérica bovina; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: N,N-dimetilformamida; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonildiimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en diversas maneras.

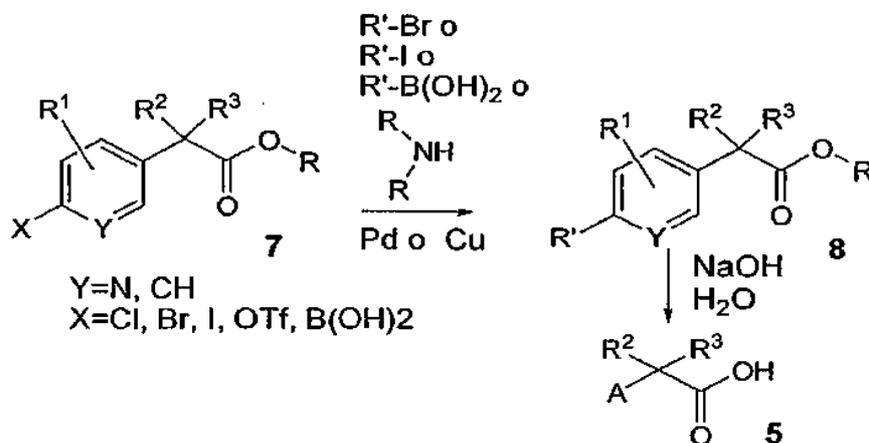
En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, las reacciones de reducción, oxidación, acoplamiento cruzado organometálico, alquilación, acilación e hidrólisis que son habitualmente conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción siguientes puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda entenderse con todo detalle. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo.

ESQUEMA 1



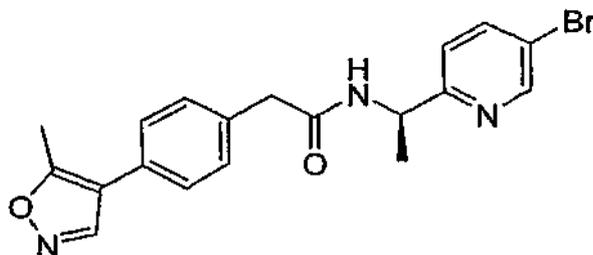
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se esboza en el Esquema 1. Una 2-formilpiridina 1 apropiadamente sustituida se condensa con terc-butano sulfonamida y la adición de un reactivo organometálico introduce el sustituyente R⁴. La retirada del auxiliar proporciona las aminas 4 que pueden acoplarse con diversos derivados de ácido carboxílico 5 para proporcionar los compuestos de fórmula 6. El compuesto de fórmula 6 pueden modificarse adicionalmente mediante la manipulación de los grupos sustituyentes mediante métodos generales conocidos en la técnica, incluyendo (pero no limitados a) el acoplamiento cruzado, la oxidación, la reducción, la desalquilación, la alquilación, la acilación y similares.

ESQUEMA 2



Los derivados de ácido carboxílico intermedios de fórmula 5 pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento térmico o mediado por metales (por ejemplo, paladio o cobre) de haluros, aminas y ácidos bóricos apropiadamente sustituidos con ésteres 7 apropiadamente sustituidos proporciona ésteres de fórmula 8 que pueden hidrolizarse a los ácidos deseados 5.

EJEMPLO 1



N-((1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil)-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida

- 15 2-(acetoximetil)-5-bromopiridina: A una solución de 2-metil-5-bromopiridina (40 g, 0,23 mol) en diclorometano (500 ml) se le añadió m-CPBA (64 g, 0,25 mol) en lotes a 0 °C. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con solución NaHCO₃ sat. ac., NaHSO₃ ac. y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para proporcionar 35 g, (79,2 %) de 2-acetoximetil-5-bromopiridina en forma de un sólido de color amarillo. Una mezcla de 35 g (0,19 mol) de 2-acetoximetil-5-bromopiridina y Ac₂O (160 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. A esta mezcla se le añadieron cuidadosamente 20 150 ml de EtOH (hasta que el exceso de Ac₂O se convirtió en EtOAc y AcOH). Después de la concentración, el residuo se neutralizó con KHCO₃ ac. y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-(acetoximetil)-5-bromopiridina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (c, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (c, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 0,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) m/z: 231,15 (M+1)
- 25 2-hidroximetil-5-bromopiridina: Una solución de 40 g (170 mmol) de 2-(acetoximetil)-5-bromopiridina en HCl conc. (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con KHCO₃ ac. y se extrajo con CH₂Cl₂. La concentración del extracto proporcionó 2-hidroximetil-5-bromopiridina. RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (c, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 0,6 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H) m/z: 189,12 (M+1)
- 30 (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metilén]-2-metilpropano-2-sulfenamida: A una solución a 0 °C de 2-hidroximetil-5-bromopiridina (20 g, 0,106 mol) en CHCl₃ (450 ml) se le añadió MnO₂ activo (50 g, 0,57 mol) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con CHCl₃ hirviendo tres veces. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Al filtrado se le añadieron 35 13,3 g (0,11 mol) de (R)t-butanosulfenamida y 35 g (0,22 mol) de CuSO₄ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metilén]-2-metilpropano-2-

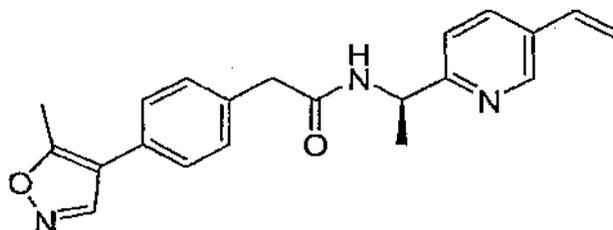
sulfenamida m/z: 290,29 (M+1).

(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina: A una solución a -78 °C de (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfenamida (16 g, 55,4^ommol) en THF (300 ml) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3 M, 65 ml, 0,19 mol). Después de agitar durante 45 min a -78 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada ac. de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 16 g de aceite. A este aceite se le añadió a una solución de HCl en MeOH (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se le añadió etanol fresco y la mezcla se concentró de nuevo. La cristalización en EtOH y éter proporcionó 1(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 8,14 (c, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H) m/z: 201,89 (M+1)

ácido [4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético: A una solución de 0,50 g (1,91^ommol) de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético en 1,90 ml de CH₃CN y 1,90 ml de agua se le añadieron 0,48 g (2,29^ommol) de 4-yodo-5-metilisoxazol, 0,08 g (0,12^ommol) de TXPTS, 0,01 g (0,05^ommol) de acetato de paladio (II) y 0,54 ml (3,82^ommol) de diisopropilamina. Después de 20 min en el microondas a 120 °C, la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a un pH de 1 con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. El capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío y proporcionó 0,57 g de ácido ([4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético que se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,50-7,47 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 3H); 7,32-7,26 (m, 1H); 3,70 (s, 2H) espectrometría de masas con Electronebulización M+H = 218,1.

N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida: A una solución de 0,20 g (0,921^ommol) de ácido [4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético en 2,00 ml de DMF se le añadieron 0,22 g (0,92^ommol) de sal de clorhidrato de (1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina, 0,16 g (1,20^ommol) de HOAT, 0,23 g (1,20^ommol) de EDC y 0,48 ml (2,76^ommol) de DIEA. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 × 14^ocm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 38-85 %:hexano) proporcionó N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,53 (d, 1H, J = 2,11 Hz); 8,35 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H, J = 2,38 Hz, 8,33 Hz); 7,35 (s, 4H); 7,13 (d, 1H, J = 8,24 Hz); 6,73 (d a, 1H, J = 6,32 Hz); 5,11 (m, 1H); 3,61 (s, 2H); 2,58 (s, 3H); 1,42 (d, 3H, J = 6,87). Espectro de masas con electronebulización: M+H = 402,0.

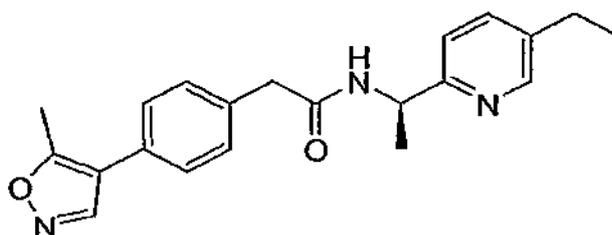
EJEMPLO 2



35 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida

A una solución de 0,18 g (0,46^ommol) de N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida en 0,50 ml de CH₃CN se le añadieron 0,50 ml de agua y 0,07 g (0,46^ommol) de 2-vinil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 0,02 g (0,03^ommol) de TXPTS, 0,003 g (0,01^ommol) de acetato de paladio (II) y 0,13 ml (0,92^ommol) de diisopropilamina. Después de 20 min en el microondas a 120 °C, la mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 × 14^ocm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 40-85 %:hexano) proporcionó 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-vinilpiridina-2-il)etil]acetamida. Espectro de masas con electronebulización: M+H = 348,1.

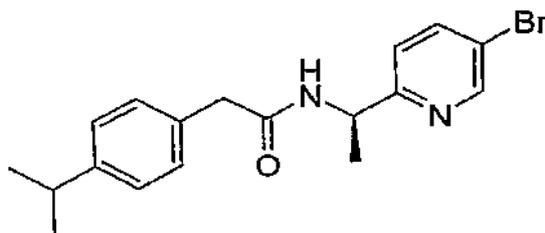
45 EJEMPLO 3



N-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida

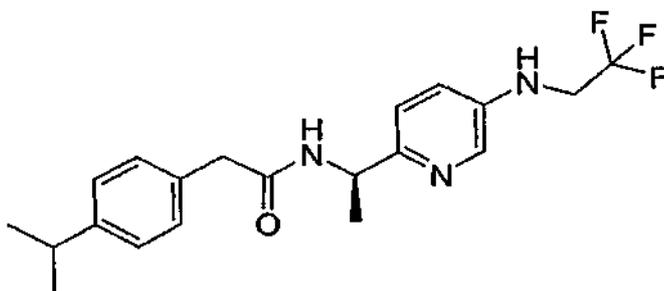
A una solución de 0,11 g (0,32°mmol) de 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-vinilpiridina-2-il)etil]acetamida en 1,30 ml de EtOAc se le añadieron 0,010 g de paladio al 10 % sobre carbono. El matraz de reacción se equipó con un globo de hidrógeno. Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó tres veces con metanol y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 20-100 %/hex durante 15 minutos) proporcionó N-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,35 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 1,56 Hz); 7,47 (dd, 1H, J = 2,19 Hz, 7,96 Hz); 7,36 (d, 4H, J = 2,29 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 7,88 Hz); 6,97 (d a, 1H J = 7,88 Hz); 5,10 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 2,63 (c, 2H, J = 7,60 Hz, 15,11 Hz); 2,57 (s, 3H); 1,43 (d, 3H, J = 6,69); 1,24 (t, 3H, J = 7,60). EMAR (EN) masa exacta calculada para C₂₁H₂₃N₃O₂: 350,1864, Encontrada: 350,1856.

EJEMPLO 4

N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

A una suspensión de ácido 4-isopropilfenilacético (0,356 g, 2,000°mmol), (1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina (0,475 g, 2,000°mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,383 g, 2,000°mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,272 g, 2,000°mmol) en 15,0 ml de CH₂Cl₂ se le añadió lentamente trietilamina (0,836 ml, 6,000 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los materiales orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal (EtOAc al 0-80 %/Hex) proporcionó N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,503 (d, J = 2,20 Hz, 1H); 7,740 (dd, J = 2,20 Hz, J = 8,30 Hz, 1H); 7,207 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 7,182 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 7,102 (d, J = 8,30 Hz, 1H); 6,591 (d a, J = 7,08 Hz, 1H); 5,094 (dc, J = 7,08 Hz, 1H); 3,571 (d, J = 15,87 Hz, 1H); 3,536 (d, J = 16,11 Hz, 1H); 2,907 (sept, J = 6,83 Hz, 1H); 1,391 (d, J = 6,59 Hz, 3H); 1,254 (d, J = 6,83 Hz, 6H); EM (electronebulización): M/z 361,0 (M+H).

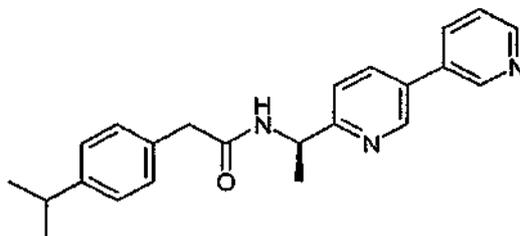
EJEMPLO 5

2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-{S-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil)acetamida

A un tubo de reacción para microondas de 10,0 ml se le añadieron N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida (0,100 g, 0,277°mmol), trifluoroetilamina (0,025 ml, 0,332°mmol), NaOtBu (0,042 g, 0,441°mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,018 g, 0,029 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,013 g, 0,015 mmol) y 2,5 ml de tolueno anhidro. Se hizo burbujear N₂ a través de la mezcla mientras se agitaba durante 5 minutos. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 15 minutos en una cámara de reacción de microondas. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar 2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-{S-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,291 (d, J = 6,84 Hz, 1H); 8,174 (s, 1H); 7,516 (d, J = 8,79 Hz, 1H); 7,357 (d, J = 8,79 Hz, 1H); 7,167 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 7,141 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 5,823 (s a, 1H); 5,106 (dc, J = 7,32 Hz, 1H); 3,692 (d a, J = 7,57 Hz, 2H); 3,543 (d, J = 14,90 Hz, 1H); 3,501 (d, J = 15,14 Hz, 1H); 2,852 (sept, J = 6,83 Hz, 1H); 1,563 (d, J = 7,08 Hz, 3H); 1,199 (d, J = 7,08 Hz, 6H); EM (electronebulización): m/z

380,1 (M+H).

EJEMPLO 6



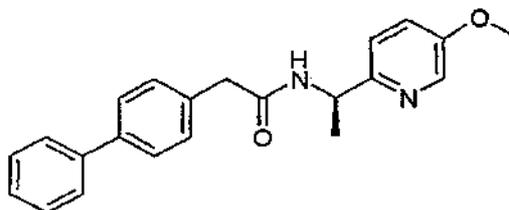
5

N-[(1R)-1-(3,3'-bipiridin-6-yl)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

10 A una mezcla de N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-yl)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida (40 mg 0,11^ommol), tetraquis(trifenil)fosfina)paladio(0) (1,3 mg 0,01^ommol), carbonato de sodio (22 mg 0,20^ommol) en DME/agua (4:1, 3,0 ml) se le añadió ácido 3-piridil bórico (19 mg, 0,16^ommol). La reacción se calentó durante diez minutos en el sistema de microondas Smith Personal a 100 °C y después se lavó con salmuera. Los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido oleoso de color rojo. La cromatografía HPLC preparativa de fase inversa proporcionó la sal de mono-trifluoroacetato de N-[(1R)-1-(3,3'-bipiridin-6-yl)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un aceite. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H.); 8,95 (s, 1H); 8,84 (d, J = 4,80 Hz, 1H); 8,78 (dd J = 1,20 Hz y 6,40 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 2,40 y 8,40 Hz 1H.); 8,06 (dd, J = 5,20 y 8,20 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,40 Hz, 1H); 7,19 (m, 4H); 5,10 (c, J = 6,80 Hz, 1H); 3,55 (s, 2H); 2,86 (m, 1H); 1,55 (d, J = 7,20 Hz, 3H); 1,21 (d, J = 6,80 Hz, 6H); EMAR (EN) masa exacta calculada para C₂₃, H₂₅, N₃O: 360.2071. Encontrada: 360.2070

20

EJEMPLO 7

2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-yl)etil]acetamida

30 5-metoxi-2-metilpiridina: A una suspensión de hidróxido de potasio (113 g, 2 mol) en DMSO (800 ml) se le añadieron 53,9 g (0,49 mol) de 5-hidroxi-2-metilpiridina y la mezcla se agitó durante 1 h. A esto se le añadió CH₃I (34 ml, 0,55 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora, después se vertió en agua (2400 ml) y se extrajo con éter (1000 ml, 5 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 5-metoxi-2-metilpiridina en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). (5-metoxipiridin-2-yl)metanol: A una solución a 0 °C de 10 g (72^ommol) de 5-metoxi-2-metilpiridina en CHCl₃ (50 ml) se le añadieron lentamente 20 g (93,9mmol) de mCPBA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con exceso de solución sat. de NaHSO₃. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar 7 g de 5-metoxi-2-metil-1-oxopiridina en forma de un sólido de color amarillo. Esto se añadió lentamente a anhídrido acético caliente (100 °C) (25 ml, 26^ommol) durante 30 minutos y la mezcla se calentó otros 30 minutos, después de lo cual se añadió etanol hasta que se consumió el exceso de anhídrido acético. La mezcla se enfrió, se concentró y se neutralizó con una solución acuosa de KHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 7,5 de acetato de (5-metoxipiridin-2-yl)metilo en forma de un aceite de color oscuro. A este aceite se le añadieron 25 ml de HCl concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se trató con KHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (5-metoxipiridin-2-yl)metanol en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).

45 5-metoxipiridina-2-carbaldehído: A una solución de 5,7 g (41^ommol) de (5-metoxipiridin-2-yl)metanol en 100 ml de CHCl₃ se le añadieron 15 g de MnO₂ y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se filtró y se lavó con CHCl₃ hirviendo. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 5-metoxipiridina-2-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 8,44

50

(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,3 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

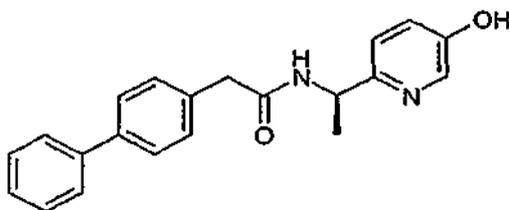
(R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfnamida: A una solución de (R) t-butanosulfnamida (292 mg, 2,4 $^{\circ}$ mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió CuSO_4 anhidro (770 mg, 4,8 $^{\circ}$ mmol) y 5-metoxipiridin-2-carbaldehído (330 mg, 2,4 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de CuSO_4 se lavó bien con CH_2Cl_2 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó (R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfnamida (69,9 %) en forma de un sólido de color blanco. (300 MHz; CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,27 (s, 9H)

(R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfnamida: A una solución de (R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfnamida (1,2 g, 5 $^{\circ}$ mmol) en THF (100 ml) a -78 $^{\circ}\text{C}$ se le añadió una solución 3 M de MeMgCl en THF (7,5 ml). Después de 45 min, la reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4C (100 ml) y se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfnamida. (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,26 (s, 9H).

(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina: A una solución de HCl en MeOH (10 ml) se le añadió 1 g (3,7 $^{\circ}$ mmol) de (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfnamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éter de dietilo gota a gota y el precipitado resultante se filtró y recristalizó en EtOH y éter proporcionar (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (s, 2H), 8,3 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 4,45 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida: A una mezcla de ácido 4-bifenilacético (2,00 g, 9,42 $^{\circ}$ mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina (1,96 g, 10,36 $^{\circ}$ mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,70 g, 12,49 $^{\circ}$ mmol) y diisopropil-etil amina (5,20 ml, 31,46 mmol) en DMF (55 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,40 g, 12,52 $^{\circ}$ mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas y después se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 0-80 %/Hex) proporcionó 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H); 7,58 (m, 4H); 7,44 (m, 2H); 7,34 (m, 3H); 7,14 (m, 2H); 6,78 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H); 5,1 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,41 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H). EM (electronebulización): m/z 347,1 (M+H).

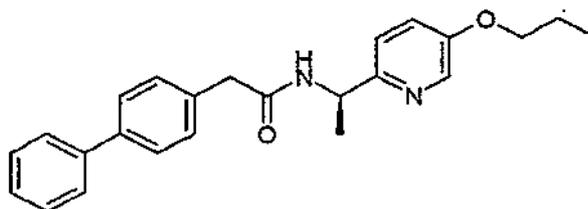
EJEMPLO 8



2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida

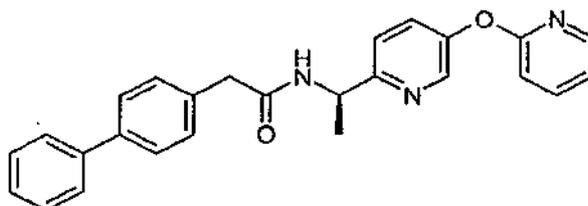
A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (200 mg, 0,58 $^{\circ}$ mmol) en DMSO (4,0 ml) se le añadió cianuro de sodio (141 mg, 2,89 $^{\circ}$ mmol) y se calentaron a 180 $^{\circ}\text{C}$ durante una hora. Se añadió una cantidad adicional de cianuro de sodio (207 mg, 4,22 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente durante otra hora hasta que se observó un aumento significativo en el producto deseado mediante CL/EM. Después de enfriar la reacción a la temperatura ambiente, la reacción se llevó a pH neutro con la adición cuidadosa de una solución de HCl 1,0 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La cromatografía en fase normal (EtOAc al 0-100 %/Hex) proporcionó 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un aceite. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,55 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,50 (m, 4H); 7,41 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 7,00 (m, 2H); 6,82 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H); 5,03 (m, 1H); 3,57 (s, 2H); 1,37 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H); EM (electronebulización): m/z 333,1 (M+H).

EJEMPLO 9

5 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida

A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida (30 mg 0,09^ommol) (Ejemplo 8), 1-bromopropano (0,02 ml, 0,22^ommol) en DMF (1,2 ml) se le añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,27^ommol). La reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas y después se filtró a través de un lecho de algodón para retirar cualesquier precipitados, lavando con DMSO (2 ml). El filtrado recogido se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar la sal de mono-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un aceite. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,34 (s, 1H); 7,97 (dd, *J* = 2,80 y 9,20 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H); 7,56 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 7,33 (m, 3H); 5,07 (m, 1H); 4,11 (t *J* = 6,40 Hz, 2H); 3,61 (s, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,57 (d, *J* = 7,20 Hz, 3H); 1,05 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H). EMAR (EN) masa exacta calculada para C₂₄H₂₆N₂O₂: 375,2067. Encontrada: 375,2078.

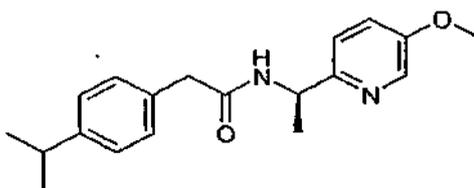
EJEMPLO 10

20 2-(4-il-1,1'-bifenil)-N-[(1R)-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-il]etil] acetamida

A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida (40 mg 0,12^ommol) y 2-fluoropiridina (31 μl, 0,36^ommol) en DMF (3,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (137 mg, 0,42^ommol). La reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 2-fluoropiridina (31 μl, 0,36^ommol) y la mezcla se calentó durante una hora a 130 °C. La reacción se enfrió, se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. La cromatografía HPLC preparativa de fase inversa proporcionó la sal de mono-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-il]etil]acetamida en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,61 (s, 1H); 8,11 (dd, *J* = 1,60 y 4,80 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 2,80 y 8,80 Hz, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H); 7,56 (m, 4H); 7,38 (m, 5H); 7,18 (m 1H); 7,12 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H); 5,12 (m, 1H); 3,63 (s, 2H) 1,58 (d, *J* = 7,20 Hz, 3H). EMAR (EN) masa exacta calculada para C₂₆H₂₃N₃O₂: 410,1863, Encontrada: 410,1873

EJEMPLO 11

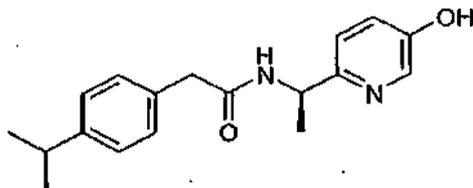
35

2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

40 A una suspensión de ácido 4-isopropilfenilacético (2,5 g, 14,0 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etilamina (3,2 g, 16,8^ommol), EDC (3,24 g, 16,9 mmol) y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (2,3 g, 16,8^ommol) en DMF (60 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5,2 ml, 29,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró a 20 ml y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La solución se lavó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (75ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con

agua (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar de 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de una sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,14 (d, $J = 2,56$ Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 5,08 (quint., $J = 6,96$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (sept, $J = 6,96$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,96$ Hz, 6H); EM (Electronebulización): m/z 313,4 (M+H).

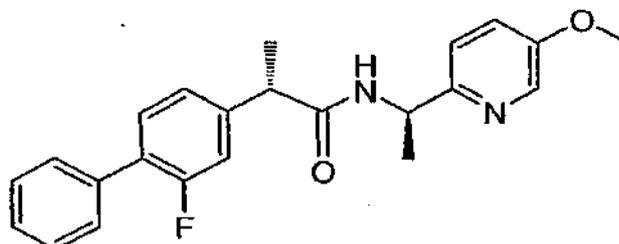
EJEMPLO 12



N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridina-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

Se disolvió 2-(4-Isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (3,8 g, 12,2 $^{\circ}$ mmol) (Ejemplo 11) en DMSO (20 ml) y se transfirieron a un tubo sellado. A esta solución se le añadió NaCN (3,6 g, 73,0 mmol) y la mezcla se agitó a 175 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y agua (100 ml). El pH de la capa acuosa se llevó a neutral mediante la adición de HCl 2 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (MeOH al 2-10 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridina-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,06 (t, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 5,03 (quint., $J = 6,96$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 2,20$ Hz, 2H), 2,88 (sept, $J = 6,69$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,95$, 6H); EM (Electronebulización): m/z 299,3 (M+H).

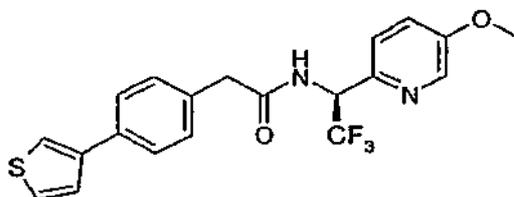
EJEMPLO 13



(2S)-2-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

A una solución de 0,70 g (2,87 $^{\circ}$ mmol) de ácido (S)-(+)-2-fluoro-alfa-metil-4-bifenilacético en 6,00 ml de DMF se le añadieron 0,60 g (3,15 $^{\circ}$ mmol) de cloruro de (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanaminio, 0,51 g (3,73 $^{\circ}$ mmol) de HOAT, 0,71 g (3,73 $^{\circ}$ mmol) de EDC y 1,50 ml (8,60 $^{\circ}$ mmol) de DIEA. Después de 2,00 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 x 14 $^{\circ}$ cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 30-65 %:hexano) proporcionó (2S)-2-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,19 (m, 7,56-7,54 (m, 2H); 7,46-7,34 (m, 4H); 7,20-7,14 (m, 4H); 6,78 (d a, 1H, $J = 7,33$ Hz); 5,09 (m, 1H); 3,85 (s, 1H); 3,60 (c, 1H, $J = 7,15$ Hz, 14,29 Hz); 1,53 (d, 3H, $J = 7,14$); 1,37 (d, 3H, $J = 6,77$ Hz). EMAR (EN) masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$: 379,1817, Encontrada: 379,1817.

EJEMPLO 14



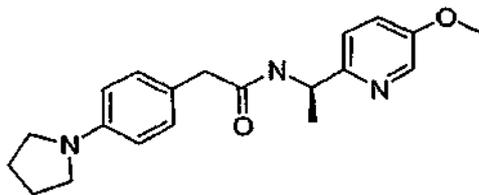
(R)[(1S)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se añadió TMSCF_3 en THF (12 ml, 24 $^\circ$ mmol) a una mezcla de (R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,4 g, 10 $^\circ$ mmol) y TBAT (10,8 g, 22 $^\circ$ mmol) en THF (100 ml) a -55 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a -55 $^\circ\text{C}$ durante 10 min y elevó a -30 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de NH_4Cl y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina: Se añadió (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,9 g, 2,9 $^\circ$ mmol) a HCl en MeOH (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min, después se evaporó el disolvente. Se añadieron agua y éter al residuo, después se separó la capa orgánica. La capa acuosa restante se evaporó para proporcionar 0,67 g de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (a, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

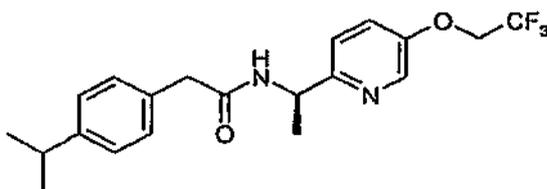
2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida: A una solución de 0,04 g (0,18 $^\circ$ mmol) de ácido [4-(3-tienil)fenil]acético en 0,75 ml de DMF se le añadieron 0,06 g (0,2 $^\circ$ mmol) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina, 0,1 ml (0,6 $^\circ$ mmol) de trietilamina, 0,03 g (0,2 $^\circ$ mmol) de HOAt y 0,05 g (0,2 $^\circ$ mmol) de EDC y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación (sin tratamiento) mediante HPLC preparativa de fase inversa (gradiente lineal de CH_3CN al 5-95 %/ H_2O durante 30 minutos, TFA añadido al 0,05 %, C18 SunFire 19 x 150 $^\circ$ mm) proporcionó 2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida. Espectrometría de masas de alta resolución calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 407,1036, encontrada 407,1043. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H, $J = 2,84$ Hz); 7,58 (d, 2H, $J = 8,33$ Hz); 7,46 (t, 1H, $J = 2,10$); 7,39 (d, 2H, $J = 2,10$ Hz); 7,30 (m, 3H); 7,22 (dd, 1H, $J = 2,93$ y 8,60 Hz); 5,73 (dc, 1H, $J = 7,14$ y 7,14 Hz); 3,86 (s, 3H); 3,70 (s, 2H).

EJEMPLO 15

N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida

A una suspensión de ácido (4-pirrolidin-1-ilfenil)acético (Patente de los EE.UU. 3.641.040) (0,50 g, 2,4 $^\circ$ mmol), (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etilamina (0,57 g, 3,0 $^\circ$ mmol) y HATU (1,2 g, 3,1 $^\circ$ mmol) en DMF (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 $^\circ$ mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró y el residuo en bruto se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre MgSO_4 y se purificó mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 10-100 %/hexano) para proporcionar N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,54 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); EM (electronebulización): m/z 340,4 (M+H).

EJEMPLO 16

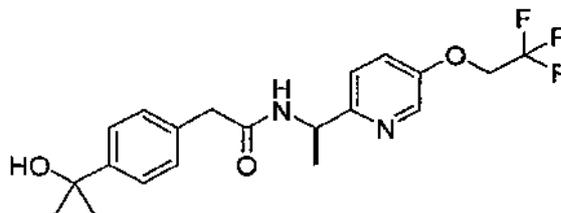
2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

A una suspensión de 2-metil-5-hidroxipiridina (10,5 g, 96,0 $^\circ$ mmol) y carbonato de cesio (36,1 g, 111 $^\circ$ mmol) en DMF (100 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanosulfonato (25,7 g, 111 $^\circ$ mmol) gota a gota durante 30 min. La reacción fue exotérmica y la mezcla, que se volvió de color marrón oscuro, se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un aceite oscuro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (electronebulización): m/z 192,1

(M+H). A una solución de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (30,0 g, 157^ommol) en cloroformo (350 ml) se le añadió mCPBA (50,0 g, 212^ommol, pureza del 73 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Durante la adición de mCPBA, la reacción se volvió de un color marrón oscuro a un rojo pálido y se desprendió algo de calor por lo que el matraz de reacción se sumergió en un baño de agua a la temperatura ambiente. Después de que se agitara durante 1,5 h, la reacción se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (500 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-óxido de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (electronebulización): *m/z* 208,1 (M+H). Una solución de *N*-óxido de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (32,5 g, 157^ommol) en anhídrido acético (100 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis CL/EM de la mezcla de reacción indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró a ~1/3 de volumen y se diluyó con metanol (150 ml). Después se añadió carbonato de potasio (130 g, 941^ommol) muy lentamente a la mezcla agitada vigorosamente (Precaución: desprendimiento de gas considerable). El análisis CL/EM después de 30 min indicó la presencia de solo el alcohol deseado. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla y el metanol restante se retiró en el evaporador rotatorio. La solución acuosa restante se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-95 %/hexanos) para proporcionar (5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol (21 g, 64 %) en forma de un aceite de color amarillento; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H); EM (electronebulización): *m/z* 208,1 (M+H). A una solución de (5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol (21,0 g, 101^ommol) en diclorometano (200 ml) se le añadió una solución de KBr acuoso al 15 % (20 ml) seguida de una solución de bicarbonato saturado (85 ml). La mezcla bifásica se enfrió en un baño de hielo y se añadió TEMPO (792 mg, 5,07^ommol). Después de que se agitara durante 10 min, se añadió lejía comercial (100 ml, NaOCl al ~6,15 %, 115^ommol) gota a gota durante 3 min. La CL/EM de la capa orgánica indicó principalmente el aldehído deseado, pero un poco de alcohol restante. Se añadieron 15 ml adicionales de lejía gota a gota para llevar la reacción hasta su finalización. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se separó directamente en un matraz para la siguiente reacción; EM (electronebulización): *m/z* 206,1 (M+H). A una solución en diclorometano de 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxaldehído (19 g, 93^ommol) se le añadió CuSO₄ (37,1 g, 233^ommol) seguido de (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (11,3 g, 93^ommol) y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-75 %/hexanos) para proporcionar (R)-2-metil-N-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil]propano-2-sulfonamida (19 g, 66 %) en forma de un sólido desmenuzable; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,8 Hz y 8,8 Hz, 1H), 4,48 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H); EM (electronebulización): *m/z* 309,2 (M+H). A una solución enfriada a -78 °C de (R)-2-metil-N-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil]propano-2-sulfonamida (12,4 g, 40,2^ommol) en diclorometano (200 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M, 60 ml, 84^ommol). El reactivo de Grignard se añadió a una velocidad de manera que la temperatura interna de reacción nunca fue mayor que -75 °C. Después de la adición completa, la mezcla se agitó durante 1 h después se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite en bruto. La RMN-¹H indicó una relación diastereomérica ~ 6:1 de los productos que se separaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexanos) para proporcionar (R)-2-metil-N-[(1R)-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]propano-2-sulfonamida (12 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 2H), 4,39 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H); EM (electronebulización): *m/z* 325,3 (M+H). A una solución de (R)-2-metil-N-[(1R)-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]propano-2-sulfonamida (11,8 g, 36,4^ommol) en MeOH (40 ml) se le añadió HCl en éter (2 M, 50 ml, 100^ommol). Después de que se agitara durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se agitó con éter para generar un sólido de color blanco que se filtró y se secó en alto vacío para proporcionar (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etilamina en forma de la sal de bis-clorhidrato; EM (electronebulización): *m/z* 221,1 (M+H). A una suspensión de bis-HCl de (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etilamina (9,0 g, 31^ommol), ácido 4-isopropilfenilacético (6,0 g, 34^ommol), EDC (7,0 g, 37^ommol) y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (5,0 g, 37^ommol) en DMF (50 ml) se le añadió diisopropiletamina (21,5 ml, 123^ommol). Después de que se agitara durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se añadió lentamente a agua vigorosamente agitada (500 ml) para generar un precipitado de color blanco que se filtró y se secó. El sólido resultante se recrystalizó en hexano (~3 g de sólido/200 ml de hexano) para proporcionar 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida (9,7 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 6H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,37 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); EM (electronebulización): *m/z* 381,3 (M+H).

60

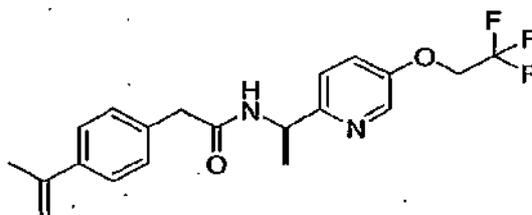
EJEMPLO 17

5 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

A una suspensión de ácido [4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acético (266 mg, 1,37^ommol), bis-clorhidrato de (1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etilamina (400 mg, 1,37^ommol), EDC (315 mg, 1,64^ommol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (224 mg, 1,64^ommol) en DMF (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (741 ul, 4,25^ommol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró a ~5 ml y se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 15-100 %/hexanos) para proporcionar 270 mg (50 %) de 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,68 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 5,11 (quint., J = 6,96 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 8,00 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,77 Hz, 3H); EM (electronebulización): m/z 397,3 (M+H).

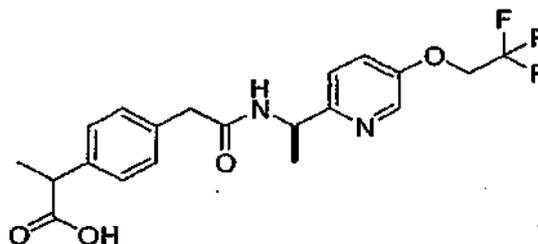
EJEMPLO 18

20

2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

25 Una mezcla de 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida (400 mg, 1,01^ommol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (38,4 mg, 0,202^ommol) en tolueno (4,5 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con agua (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 316 mg (83 %) de 2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,64 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (c, J = 7,94 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 139 (d, J = 6,77 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 379,5 (M+H).

35 EJEMPLO 19

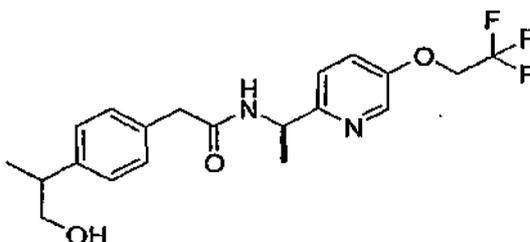
Ácido 2-[4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il)etil]amino)etil]fenil]-propionico

40

Una suspensión de ácido 2-(4-bromometil)fenilpropiónico (2,0 g, 8,2^ommol) y cianuro de potasio (1,6 g, 24,7^ommol) en EtOH (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y el EtOH se retiró a presión reducida. La mezcla acuosa restante se extrajo una vez con EtOAc, después se acidificó cuidadosamente con HCl 2 N hasta alcanzar un pH de ~3. La capa acuosa

se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-[4-(cianometil)fenil]propiónico con una pureza del ~90 %. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa. Una mezcla de ácido 2-[4-(cianometil)fenil]propiónico (1,4 g, 7,4^ommol) en MeOH (8 ml) y NaOH acuoso (5 N, 8 ml, 40^ommol) se calentó a 85 °C en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el MeOH se retiró a presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo con éter una vez. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2 para generar un precipitado que se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-[4-(carboximetil)fenil]propiónico (1,1 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s a, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 3,61 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 163,1 (M-CO₂H). A una suspensión de bis-HCl (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]jetanamina (0,39 g, 1,3^ommol), ácido 2-[4-(carboximetil)fenil]propiónico (0,35 g, 1,7^ommol), EDC (0,35 g, 1,8^ommol), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,25 g, 1,8^ommol) en DMF (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,7^ommol). Después de que se agitara durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar sal de mono-TFA del ácido 2-[4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)amino)etil]fenil]propiónico en forma de una espuma; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,85 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,62 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 1,35 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 7,6 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 411,4 (M+H).

EJEMPLO 20



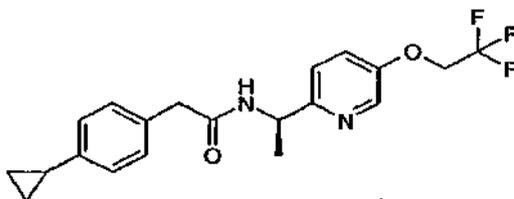
2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

25

Un vial para microondas se cargó con 2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida (300 mg, 0,793^ommol) y THF (500 ul). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió complejo de tetrahidrofurano de borano (1,19 ml, 1,19^ommol) a través de una jeringa. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se añadió NaOH (5 M, 634 ul, 3,17^ommol) gota a gota, seguido de la adición lenta de peróxido de hidrógeno (30 % en peso en agua, 991 ul, 8,72^ommol). Después de que se agitara durante 30 min, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (15 ml, 2 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en fase normal (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 133 mg (42 %) de 2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 7,21 (m, 6H), 6,69 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 5,10 (quint. J = 6,96 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 8,00, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,67 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,96 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 397,4 (M+H). Los dos diastereómeros eran separables mediante HPLC quiral en las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD (4,6^omm x 250^omm, 10u), Disolvente: Hex/EtOH/MeOH (85/7,5/7,5), dietilamina 1 ml/l, Caudal: 1 ml/min. Tiempos de retención: 11,3 y 12,8 min

40

EJEMPLO 21



2-(4-Ciclopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetil)oxo)piridin-2-il]etil]acetamida

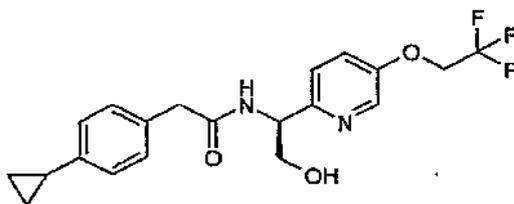
45

A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra agitadora magnética se le añadieron acetato de 4-bromofenilacetato (25,00 g, 103,0^ommol), ácido ciclopropilbórico (11,48 g, 134,0^ommol), triciclohexilfosfina (2,880 g, 10,28^ommol) y K₃PO₄ (76,00 g, 360,0^ommol) en 420 ml de disolvente mixto tolueno/H₂O (20:1). En atmósfera de nitrógeno, se añadió acetato de paladio(II) (1,154 g, 5,140^ommol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (400 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua

50

(400 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 19,00 g de aceite de color amarillo-marrón como el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 5-18 % en hexanos, gradiente) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (16,20 g, 77,0 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,164 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H); 7,021 (m, 2H); 4,133 (c, $J = 7,14$ Hz, 2H); 3,556 (s, 2H); 1,867 (m, 1H); 1,242 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H); 0,936 (m, 2H); 0,669 (m, 2H); EM (Electronebulización): m/z 205,1 (M+H). A una solución de 4-ciclofenilacetato de etilo (16,20 g, 79,00 $^\circ$ mmol) en metanol (100,0 ml) se le añadió gota a gota solución acuosa de LiOH 1,0 N (100,0 ml, 100,0 $^\circ$ mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. La solución resultante se tituló con HCl 1,0 N gota a gota mientras se agitaba a $\text{pH} < 2$. Se recogió un precipitado blanco mediante filtración y se lavó con agua destilada. Se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,80 g, 99,0 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,149 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H); 7,022 (dd, $J = 1,74$ Hz, $J = 8,24$ Hz, 2H); 3,581 (s, 2H); 1,864 (m, 1H); 0,935 (m, 2H); 0,666 (m, 2H); EM (electronebulización): m/z 177,1 (M+H). A un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-ciclopropil-fenilacético (1,040 g, 5,902 $^\circ$ mmol), diclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,131 g, 5,902 $^\circ$ mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,803 g, 5,902 $^\circ$ mmol) y trietilamina (1,645 ml, 11,80 $^\circ$ mmol) en 20,0 ml de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-50 %/hexanos) proporcionó 2-(4-Ciclopropilfenil)-N-((1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetilo)oxo]piridin-2-il}etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (2,000 g, 90 %); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,210 (d, $J = 2,74$ Hz, 7,195 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H); 7,172 (s, 1H); 7,147 (m, 2H); 7,040 (m, 2H); 6,590 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H); 5,103 (dc, $J = 7,15$ Hz, 1H); 4,374 (dd, $J = 7,88$ Hz, $J = 8,05$ Hz, 2H); 3,534 (dd, $J = 1,10$ Hz, $J = 15,93$ Hz, 2H); 1,886 (m, 1H); 1,380 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H); 0,960 (m, 2H); 0,683 (m, 2H); EM (electronebulización): m/z 379,1 (M+H).

EJEMPLO 22

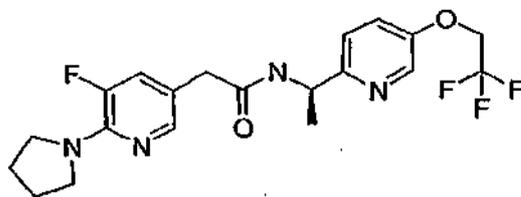
2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

A una mezcla de 2-metil-N-((1E)-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metiliden)propano-2-sulfonamida (10,0 g, 32,4 $^\circ$ mmol) y tetrahidrofurano (150 ml) a -78 $^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (58,4 ml, 58,4 $^\circ$ mmol), manteniendo la temperatura durante la adición por debajo de -70 $^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a -78 $^\circ\text{C}$ durante una hora. Para completar la reacción, se requirió una cantidad adicional de bromuro de vinilmagnesio 1,0 M (19,4 ml, 19,4 $^\circ$ mmol). Después, la reacción se inactivó vertiendo la mezcla en una solución fría de NH_4Cl saturado (800 ml) y acetato de etilo (600 ml) con agitación vigorosa a 0 $^\circ\text{C}$. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color marrón resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Si_2O , acetato de etilo al 25-100 % en hexanos, gradiente) para proporcionar 2-((1R)-1-[(terc-butiltio)amino]prop-2-enil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un sólido de color blanco (8,10 g, 73,5 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,34 (dd, $J = 16$ Hz y 33 Hz, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,39 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,28 (s, 9H); EM (electronebulización): m/z .337,1 (M+H).

Se hizo burbujear ozono a través de una mezcla de (R)-2-metil-N-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metiliden]propano-2-sulfonamida (8,10 g, 24,1 $^\circ$ mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (96 ml) a -78 $^\circ\text{C}$ hasta que no se observó ningún material de partida mediante CL/EM. Se burbujearó nitrógeno a través de la reacción durante quince minutos. A la solución se añadió, en porciones, borohidruro de sodio (3,64 g, 96,0 $^\circ$ mmol) durante diez minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con salmuera (60 ml, 2 veces) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 50-100 % en hexanos, seguido de metanol al 0-10 % en acetato de etilo, gradiente) proporcionó N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco (5,10 g, 61,6 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,8$ Hz y 8,4 Hz, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,39 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); EM (electronebulización): m/z 341,1 (M+H).

A una solución de N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,84 g, 11,3^ommol) y metanol (50 ml) se le añadió HCl 2,0 N en éter (45,1 ml, 90^ommol). La reacción se agitó durante una hora y se concentró para proporcionar diclorhidrato de (2S)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etanol en forma de una espuma de color blanco (3,49 g, 100 %). EM (electronebulización): *m/z* 237,1 (M+H). A un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-ciclopropilfenilacético (1,79 g, 10,2^ommol), diclorhidrato de (2S)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etanol (3,14 g, 10,2^ommol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,34 g, 12,2^ommol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,66 g, 12,2^ommol) y trietilamina (4,25 ml, 30,5^ommol) en 68 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (50 ml, 3 veces) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50-100 %/hexanos, gradiente) proporcionó 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida en forma de un sólido de color amarillo claro (3,00 g, 75 %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 2,4 Hz y 6,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,63 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); EM (electronebulización): *m/z* 395,2 (M+H).

EJEMPLO 23

2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

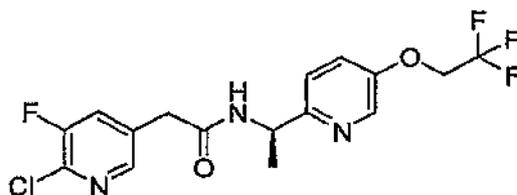
Una solución de 2,3-difluoro-5-yodo piridina (*J. Org. Chem* 2005, 70, 3039) (13 g, 37,8^ommol), Pd(PPh₃)₄ (0,5 g) y Et₃N (25 g, 0,25 mol) en MeOH (200 ml) se mezcló en un autoclave cerrado herméticamente. Después de que el aire del autoclave se sustituyera por CO, la presión se ajustó a 0,3 Mpa y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se filtró mediante succión, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna para proporcionar 5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo en forma de un sólido de color blanco (4 g, 57,5 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar-H), 7,56 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4,09 (s, 3H, -OCH₃), 3,92 (s, 3H, -COOCH₃).

Una mezcla de 5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo (3,5 g, 18,9^ommol) y KOH (4,2 g, 61,5^ommol) en MeOH (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la concentración, el residuo se disolvió en agua y la solución obtenida se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó a pH = 1 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (3,2 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución enfriada en hielo seco de ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (3,5 g, 20,5^ommol) y Et₃N (2,3 g, 22,8^ommol) en THF seco (50 ml), se le añadió cloroformiato de isobutilo (3,1 g, 22,7^ommol) lentamente para mantener la temperatura de reacción por debajo de -20 °C. Después la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, se le añadió agua con hielo y la mezcla resultante se extrajo con éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 5,5 g de isobutil carbonato de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbonilo en forma de un aceite de color amarillo (98 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar-H), 7,90 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4,11 (s, 3H, -OCH₃), 3,73 (m, 2H, -OCH₂), 2,09 (m, 1H, -CH), 0,98 (m, 6H, -CH₃). Una mezcla de isobutil carbonato de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbonilo (3,7 g, 13,6^ommol) y CH₂N₂-éter (30^ommol) se agitó durante 5 horas a -40 °C y después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna para proporcionar 3 g de 2-diazo-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)etanona (90 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar-H), 7,79 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 5,85 (s, -CH), 4,09 (s, 3H, -OCH₃). Una mezcla de 2-diazo-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)etanona (6 g, 30,8^ommol) en EtOH (100 ml) se calentó a 40 °C, después, se le añadió AgOAc (2 g, 12^ommol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna para proporcionar 2,5 g de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido (38,5 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4,16 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 4,00 (s, 3H, -OCH₃), 3,54 (s, 2H, Ar-CH₂), 1,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H, -CH₃). Una mezcla de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)acetato de etilo (2,5 g, 11,7 mol), PCl₅ (5 g, 24^ommol) y DMF (0,5 ml) en POCl₃ (20 ml) se agitó durante la noche a 80 °C. Después de la concentración para eliminar el exceso de POCl₃, el residuo se vertió en agua con hielo (100 ml) y la solución se neutralizó a pH = 7 con NaOH ac. diluido y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante columna para proporcionar 1,5 g de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-

il)acetato de etilo en forma de un aceite (60 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar H), 4,19 (c, *J* = 8,8 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 3,63 (s, 3H, -OCH₃), 1,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 3H, -CH₃). Una solución de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de etilo (1,5 g, 6,9^ommol) en HCl conc. (30 ml) se agitó a 120 °C durante 5 h. Después de la concentración, el residuo se vertió en agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 0,8 de ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético (61,2 %). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 3,70 (s, 3H, -OCH₃). Una mezcla de ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético (2 g, 10,6^ommol) y pirrolidina (2,2 g, 31,7^ommol) en dioxano (50 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 1,2 g (20 %) de sal de TFA del ácido (5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)acético en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,11 (a, 3H, COOH), 7,77 (s, 1H, Ar-H), 7,54 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, Ar-H), 3,80 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3,49 (m, Ar-CH₂), 2,09 (m, 4H, CH₂-CH₂). A un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido (5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)acético (45,9 mg, 0,21^ommol), sal de bis-clorhidrato de (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etilamina (60,0 mg, 0,21^ommol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,1 mg, 0,25^ommol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (33,4 mg, 0,25^ommol) y trietilamina (0,09 ml, 0,61^ommol) en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar sal de bis-TFA de 2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida en forma de un aceite (53,0 mg, 39,2 %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,8 Hz y 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,6 Hz y 14 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,04 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,71 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); EM (electronebulización): *m/z* 427,1 (M+H).

EJEMPLO 24

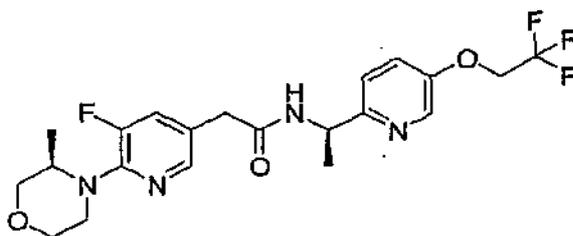
25

2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

30 A un 50 ml matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)acético (190,0 mg, 1,000^ommol), diclorhidrato de (1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetilo)oxo]piridin-2-il]etilamina (293,0 mg, 1,000^ommol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (192,0 mg, 1,000^ommol), 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (136,0 mg, 1,000^ommol) y trietilamina (0,2790 ml, 2,000^ommol) en 10,0 ml de CH₂Cl₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml). Se añadieron hexanos mientras se agitaba hasta que estuvo ligeramente turbio. Un cristal de color blanco cristalizó gradualmente en la pared del matraz. La mezcla se dejó reposar toda la noche. El disolvente se decantó y el cristal se lavó con hexanos (10 ml, 3 veces). Se secó al vacío para proporcionar 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (286 mg, 73,0 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,263 (d, *J* = 2,65 Hz, 1H); 8,122 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H); 7,547 (dd, *J* = 1,88 Hz, *J* = 8,75 Hz, 1H); 7,256 (dd, *J* = 2,84 Hz, *J* = 8,51 Hz, 1H); 7,199 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H); 6,960 (d, *J* = 6,31 Hz, 1H); 5,095 (dc, *J* = 6,77 Hz, 1H); 4,387 (dd, *J* = 7,97 Hz, *J* = 15,93 Hz, 2H); 3,571 (s, 2H); 1,438 (d, *J* = 6,68 Hz, 3H); EM (electronebulización): *m/z* 492,0 (M+H).

45

EJEMPLO 25

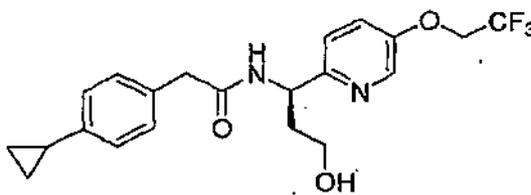


50

2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida

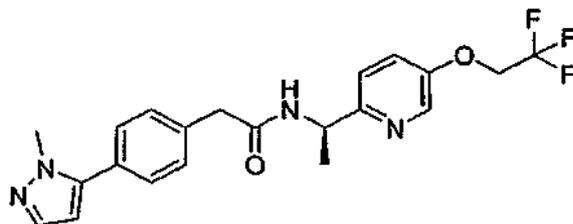
A un recipiente de reacción para microondas sellado que contenía 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida (39,20 mg, 0,1000^ommol), clorhidrato de (3R)-3-metilmorfolina (16,40 mg, 0,1200^ommol), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6.230 mg, 10,00^oμmol), *tert*-butóxido de sodio (25,00 mg, 0,2600^ommol) y Pd₂(dba)₃ (4,580 mg, 5,000 μmol) se le añadió 1,0 ml de tolueno. La mezcla de reacción se radió con microondas a 120 °C durante 15,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (2,0 ml). La suspensión se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (2,0 ml, 3 veces) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (6,400 mg, rendimiento del 14,0 %) 2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,419 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H); 8,270 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H); 7,917 (s, 1H); 7,627 (dd, *J* = 2,84 Hz, *J* = 8,70 Hz, 1H); 7,557 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H); 7,361 (dd, *J* = 0,65 Hz, *J* = 13,74 Hz, 1H); 5,161 (dc, *J* = 7,14 Hz, 1H); 4,508 (m, 2H); 4,159 (m, 1H); 3,961 (d, *J* = 11,53 Hz, 1H); 3,831 (dd, *J* = 3,03 Hz, *J* = 11,45 Hz, 1H); 3,690 (m, 2H); 3,537 (m, 2H); 3,485 (s, 2H); 1,559 (d, *J* = 7,14 Hz, 3H); 1,286 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 457,2 (M+H).

EJEMPLO 26

2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]acetamida

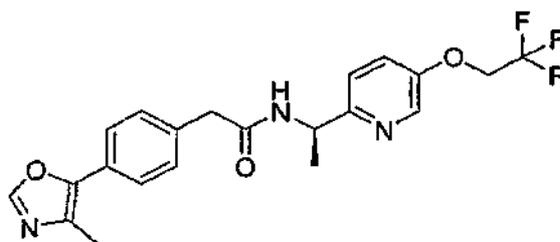
A una solución enfriada a -78 °C de (R)-2-metil-N-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil]propano-2-sulfonamida (25,3 g, 82^ommol) en THF (1000 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (2,0 M en THF, 59,5 ml, 119^ommol). El reactivo de Grignard se añadió a una velocidad de manera que la temperatura interna de reacción nunca fue mayor que -70 °C. Después de la adición completa del reactivo de Grignard, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite en bruto. La RMN-¹H indicó una relación diastereomérica ~3:1 de los productos que se separaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar 2-metil-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (19,4 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,07-7,25 (m, 2H), 5,64-5,74 (m, 1H), 5,01-5,30 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,46 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (c, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,56-2,61 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); EM (Electronebulización): *m/z* 350,8 (M+H). Una solución de 2-metil-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (11,6 g, 33,0^ommol) en metanol (300 ml) y CH₂Cl₂ (300 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó ozono en la mezcla de reacción hasta que la solución se volvió de color azul pálido (30 minutos). Después, se retiró la fuente de ozono y se añadió NaBH₄ (6,24 g, 165^ommol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml, 2 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40-100 %/hexanos) para proporcionar N-[(1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (8,9 g, 78 %) en forma de un sólido de color marrón; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,11-7,34 (m, 2H), 4,57-4,69 (m, 2H), 4,39 (c, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,04 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H); EM (Electronebulización): *m/z* 354,8 (M+H). A una solución de N-[(1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1 g, 2,8^ommol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl en éter (2 M, 3,1 ml, 6,2^ommol). Después de que se agitara durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se espumó en alto vacío y se trituró con éter etílico (100 ml) para proporcionar (3R)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propan-1-ol en forma de la sal de bis-clorhidrato; EM (electronebulización): *m/z* 250,9 (M+H). A una suspensión de bis-HCl de (3R)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propan-1-ol (0,91 g, 2,8^ommol), ácido 4-ciclopropilfenilacético (0,50 g, 2,8^ommol), EDC (0,65 g, 3,4^ommol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,46 g, 3,4^ommol) en DCM (40 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,85 ml, 16,3^ommol). Después de que se agitara durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]acetamida (0,87 g, 76 %) en forma de un sólido ceroso incoloro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 5,18-5,24 (m, 1H), 4,39 (c, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 4H), 1,86-2,01 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 2H), 0,67-0,71 (m, 2H); EM (electronebulización): *m/z* 408,9 (M+H).

EJEMPLO 27

5 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

A una solución a 5 °C de 5,00 ml (60,9°mmol) de n-metilpirazol en 100 ml de THF se le añadieron gota a gota 381 ml (60,9°mmol) de n-BuLi 1,6 M en hexanos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadieron 18,4 ml (79,0°mmol) de borato de isopropilo. Después de 1,00 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con 12 ml de HCl 2 N. La solución resultante se concentró al vacío y destiló azeotrópicamente con tolueno. El material en bruto resultante se disolvió en 111 ml de THF. Se añadieron 6,57 g (55,6 mmol) de pincol y 1,00 g de tamices moleculares. Después de 24,0 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de hexanos, se lavó dos veces con agua, se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5,90 g (51 %) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 7,45 (d, 1H, J = 1,92); 7,67 (d, 2H, J = 1,92 Hz); 4,04 (s, 3H); 1,35 (s, 12H). ENEM+1 para C₁₀H₁₇BN₂O₂: 209,1. A un recipiente sellado que contenía 9,20 g (19,8°mmol) de 2-(4-yodofenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-il-2]etil)acetamida, 4,95 g (23,8°mmol) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 0,133 g (0,476mmol) de triciclohexilfosfina y 0,181 g (0,198mmol) de Pd₂(dba)₃ se le añadieron 52,8 ml de dioxano y 26,5 ml de K₃PO₄ 1,27 M. Después de 12,0 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 × 14°cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 50-100 %:hexano). El sólido resultante se recristalizó en n-butilo para proporcionar 5,00 g (60 %) de 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,23 (d, 1H, J = 2,74 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 1,83 Hz); 7,38 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 6,79 (d a, 1H, J = 7,15 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 2,01 Hz); 5,13 (m, 1H); 4,38 (c, 2H, J = 8,05 Hz); 3,90 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,43 (d, 3H, J = 6,78). EMAR (EN) masa exacta calculada para C₂₁H₂₁F₃N₄O₂: 419,1682, encontrada: 419,1690.

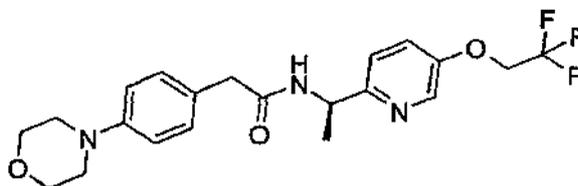
30 EJEMPLO 28

35 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

A una solución de 3,00 g (14,0°mmol) de ácido 4-bromofenil acético en 25,0 ml de DMF se le añadieron 3,60 g (27,9°mmol) de ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico, 6,80 g (20,9°mmol) de carbonato de cesio, 4,1 g (14,0°mmol) de monohidrato de cloruro de tetrabutil amonio y 400 g (0,700°mmol) de bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0). Después de 3,00 horas a 140 °C, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con ácido cítrico al 10 %, se lavó dos veces con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (CH₃CN al 5 -> 95 %/H₂O durante 20 minutos, TFA añadido al 0,05 %, C18 50 × 150°mm) proporcionó 0,730 g (24 %) de ácido [4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acético. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H); 7,61 (d, 2H, J = 8,32 Hz); 7,41 (d, 2H, J = 8,33 Hz); 3,65 (s, 2H); 2,41 (s, 3H). ESEM+1 para C₁₂H₁₁NO₃: 218.1. A una solución de 0,725 g (3,34°mmol) de ácido [4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acético en 7,00 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 0,978 g (3,34°mmol) de diclorhidrato de 2-[[[(1R)-1-ammonioetil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridinio], 0,591 g (4,34°mmol) de HOAT, 0,832 g (4,34°mmol) de EDC y 1,75 ml (10,0°mmol) de DIEA. Después de 24,0 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 × 14°cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 20-100 %:hexano) proporcionó 0,720 g (51,4 %) de 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (d, 1H, J = 2,38 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,59 (dd,

2H, $J = 1,83$ Hz, 6,59 Hz); 7,36 (d, 2H, $J = 8,42$ Hz); 7,22 (m, 2H); 6,72 (d a, 1H, $J = 7,51$ Hz); 5,12 (m, 1H); 4,38 (c, 2H, $J = 8,06$ Hz); 3,62 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,41 (d, 3H, $J = 6,78$). EMAR (EN) masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_3O_3$: 420,1540. Encontrada: 420,1530.

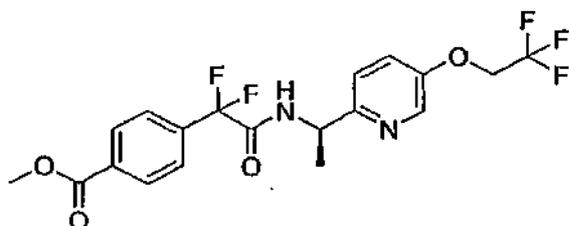
5 EJEMPLO 29

10 2-(4-morfolin-4-ilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

10

A un recipiente de reacción para microondas sellado que contenía 4-bromofenilacetato de etilo (1,220 g, 5,019 $^{\circ}$ mmol), morfina (0,5250 ml, 6,002 $^{\circ}$ mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (154,0 mg, 0,3760 $^{\circ}$ mmol), K_3PO_4 (1,491 g, 7,026 $^{\circ}$ mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (230,0 mg, 0,2510 $^{\circ}$ mmol) se le añadieron 3,0 ml de éter dimetilico de etilenglicol. La mezcla de reacción se radió con microondas a 120 $^{\circ}C$ durante 20,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (20,0 ml). La suspensión se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (10,0 ml, 3 veces) y el filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 5-40 % en hexanos, gradiente) y proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (470,0 mg, 37 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 Hz) δ 7,193 (m, 2H); 6,872 (m, 2H); 4,272 (c, $J = 7,14$ Hz, 2H); 3,853 (m, 2H); 3,533 (s, 2H); 3,140 (m, 2H); 1,247 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 250,1 (M+H). A una solución de 4-(morfina-4-il)fenilacetato de etilo (450,0 mg, 1,805 $^{\circ}$ mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadió gota a gota solución acuosa de LiOH 1,0 N (2,707 ml, 2,707 $^{\circ}$ mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (20,0 ml). A la suspensión se le añadió HCl conc. gota a gota hasta que la mayor parte del sólido de color blanco se disolvió. La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. Se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título ácido 4-(Morfina-4-il)fenilacético en forma de un sólido de color blanco (360,0 mg, 90 %). RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,61 (d, $J = 8,61$ Hz, 2H); 7,517 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H); 4,140 (t, $J = 4,67$ Hz, 4H); 3,713 (s, 2H); 3,699 (t, $J = 19,60$ Hz, 4H); EM (electronebulización): m/z 222,1 (M+H). Se prepara 2-(4-morfolin-4-ilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida como se ha descrito en el Ejemplo 28. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,214 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H); 7,208 (dd, $J = 2,75$ Hz, $J = 8,60$ Hz, 1H); 7,171 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H); 7,170 (d, $J = 8,43$ Hz, 2H); 6,884 (m, 2H); 6,575 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H); 5,109 (dc, $J = 7,14$ Hz, 1H); 4,376 (dd, $J = 7,97$ Hz, $J = 15,97$ Hz, 2H); 3,869 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H); 3,510 (dd, $J = 15,93$ Hz, $J = 18,13$ Hz, 2H); 3,156 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H); 1,379 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); EM (electronebulización): m/z 424,1 (M+H).

35 EJEMPLO 30

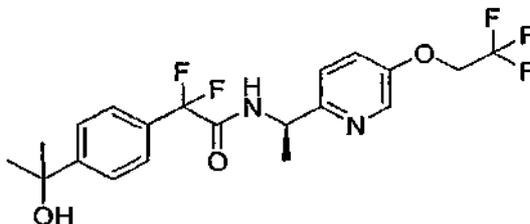
40 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)amino)etil]benzoato de metilo

40

A una solución de 0,400 g (1,72 $^{\circ}$ mmol) de ácido difluoro[4-(metoxicarbonil)fenil]acético en 3,50 ml de CH_2Cl_2 se le añadieron 0,560 g (1,90 $^{\circ}$ mmol) de dicloruro de 2-[(1R)-1-amonioetil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridinio, 0,308 g (2,26 $^{\circ}$ mmol) de HOAT, 0,433 g (2,26 $^{\circ}$ mmol) de EDC y 0,911 ml (5,21 $^{\circ}$ mmol) de DIEA. Después de 24,0 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 x 14 $^{\circ}$ cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 0-30 %:hexano) proporcionó 0,485 g (65 %) de 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)amino)etil]benzoato de metilo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,32 (d, 1H, $J = 2,84$ Hz); 8,10 (d, 2H, $J = 8,05$ Hz); 7,93 (d a, 1H, $J = 5,95$ Hz); 7,71 (d, 2H, $J = 8,25$ Hz); 7,28 (d, 1H, $J = 2,75$ Hz); 7,23 (d, 1H, $J = 17,12$ Hz); 5,19 (m, 1H); 4,41 (c, 2H, $J = 7,87$ Hz); 3,93 (d, 3H, $J = 0,55$ Hz); 1,49 (d, 3H, $J = 6,68$). ESEM+1 para $C_{19}H_{17}F_5N_2O_4$: 433,1.

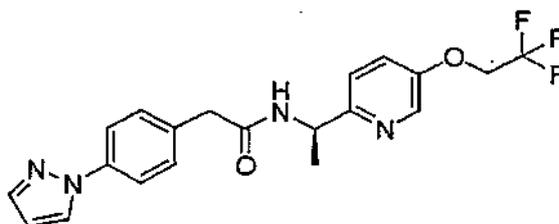
50

EJEMPLO 31

5 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

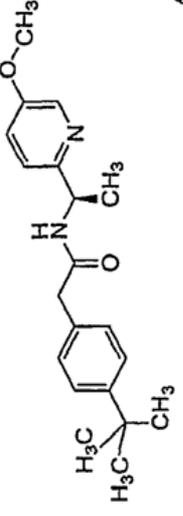
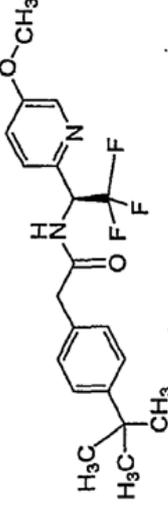
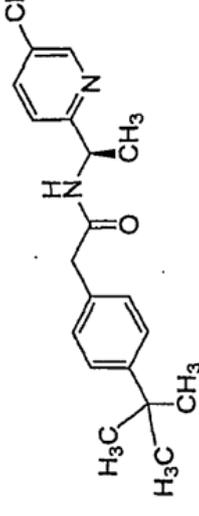
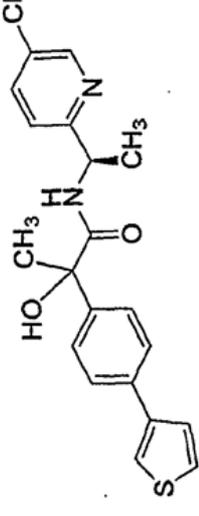
A una solución de 0,370 g (0,856 mmol) de 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)aminoetil]benzoato de metilo en 2,00 ml de THF se le añadieron 1,28 ml (3,85 mmol) de bromuro de metil magnesio 3,0 M en éter. Después de 20,0 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1 × 14^ocm de gel de sílice, gradiente lineal de MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂) proporcionó 0,284 g (77 %) de 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,32 (d, 1H, J = 2,84 Hz); 7,88 (d a, 1H, J = 6,23 Hz); 7,57 (c, 4H, J = 8,61 Hz); 7,26 (d, 1H, J = 8,52 Hz); 7,21 (d, 1H, J = 8,51 Hz); 5,11 (m, 1H); 4,41 (c, 1H, J = 7,97); 1,58 (s, 6H); 1,49 (d, 3H, J = 6,78). ESEM+1 para C₂₀H₂₁F₅N₂O₃: 433,1.

EJEMPLO 32

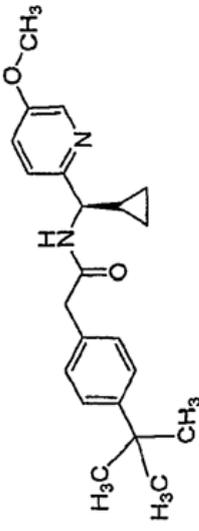
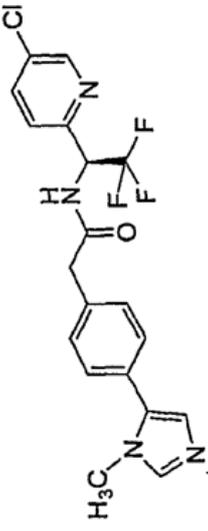
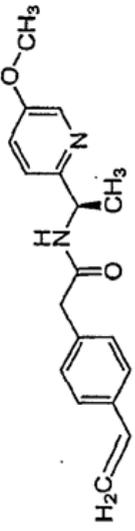
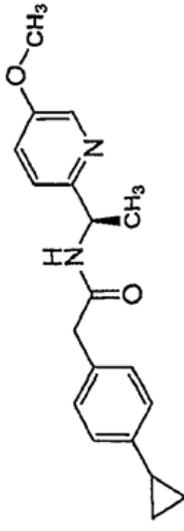
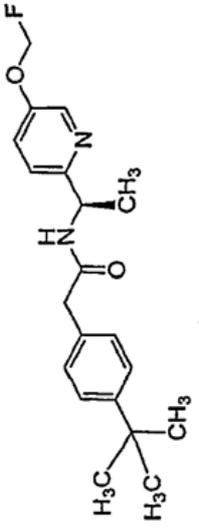
20 2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

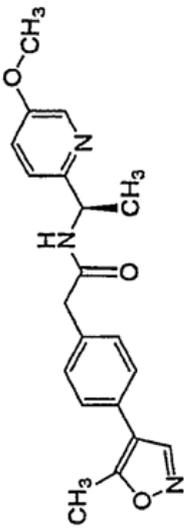
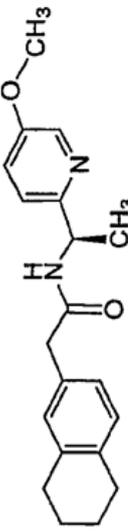
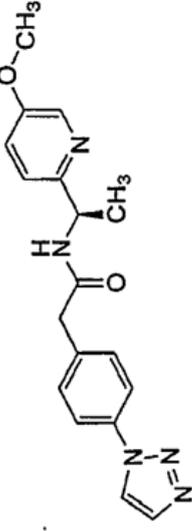
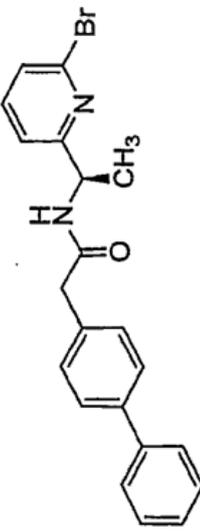
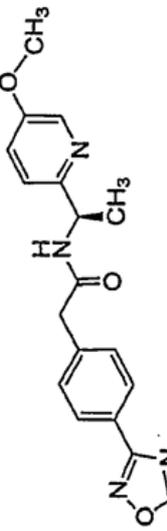
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-yodofenilacético (1,048 g, 4,000^ommol), diclorhidrato de (1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il]etilamina (1,172 g, 4,000^ommol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,767 g, 4,000^ommol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,544 g, 4,000^ommol) y trietilamina (1,115 ml, 8,000^ommol) en 10,0 ml de CH₂Cl₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadieron hexanos mientras se agitaba hasta que estuvo ligeramente turbio. Un cristal de color blanco cristalizó gradualmente en la pared del matraz. La mezcla se dejó reposar toda la noche. El disolvente se decantó y el cristal se lavó con hexanos (10 ml, 3 veces). Se secó al vacío para proporcionar 2-(4-yodofenil)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il]etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (1,700 g, 92 %). RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,226 (d, J = 2,75 Hz, 1H); 7,657 (d, J = 8,33 Hz, 2H); 7,223 (dd, J = 2,89 Hz, J = 8,57 Hz, 1H); 7,169 (d, J = 8,51 Hz, 2H); 7,031 (d, J = 8,15 Hz, 2H); 6,736 (d, J = 6,87 Hz, 1H); 5,091 (dc, J = 7,01 Hz, 1H); 4,387 (dd, J = 7,97 Hz, J = 15,93 Hz, 2H); 3,513 (s, 2H); 1,400 (d, J = 6,77 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 465,0 (M+H). A un recipiente de reacción para microondas sellado que contenía 2-(4-yodofenil)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il]etil)acetamida (116,0 mg, 0,2500^ommol), pirazol (26,00 mg, 0,3750^ommol), salicilaldoxima (7,000 mg, 0,05000^ommol), Cs₂CO₃ (130,0 mg, 0,4000^ommol) y Cu₂O (2,000 mg, 0,01200^ommol) se le añadieron 3,0 ml de CH₃CN. La mezcla de reacción se radió con microondas a 150 °C durante 20,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (2,0 ml). La suspensión se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (2,0 ml, 3 veces) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (65,00 mg, rendimiento del 64 %) 2-[4-(pirazol-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,209 (d, J = 2,56 Hz, 1H); 7,920 (d, J = 2,38 Hz, 1H); 7,727 (d, J = 2,47 Hz, 1H); 7,673 (m, 2H); 7,368 (m, 2H); 7,217 (dd, J = 2,84 Hz, J = 8,51 Hz, 1H); 7,160 (d, J = 8,24 Hz, 1H); 6,721 (d, J = 7,14 Hz, 1H); 6,475 (dd, J = 2,02 Hz, J = 2,38 Hz, 1H); 5,114 (dc, J = 6,96 Hz, 1H); 4,373 (dd, J = 8,06 Hz, J = 15,93 Hz, 2H); 3,617 (s, 2H); 1,400 (d, J = 6,78 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 405,1 (M+H).

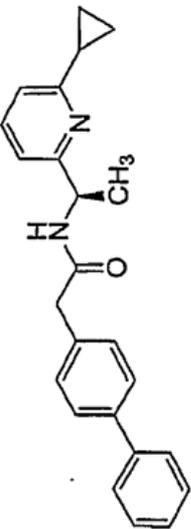
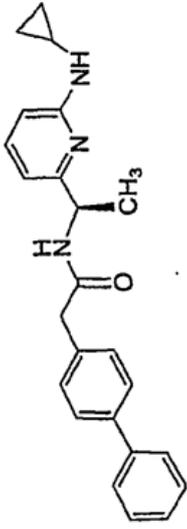
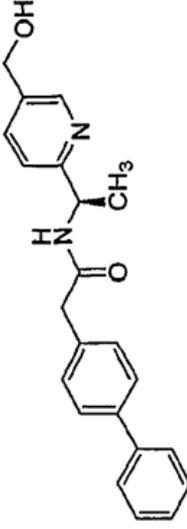
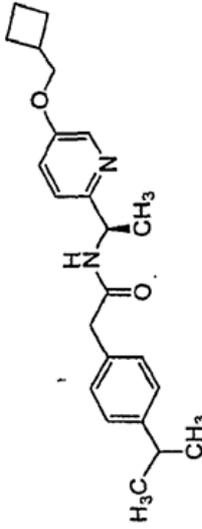
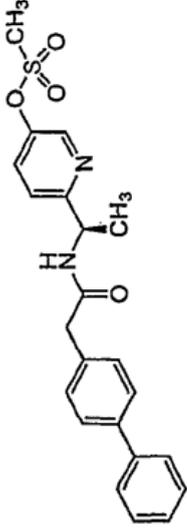
TABLA 1 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, pero sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido, tal como organometálico o amina, como se describe en los ejemplos a continuación. Los materiales de partida requeridos estaban disponibles en el mercado, descritos en la bibliografía o se sintetizaron fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica sin excesiva experimentación.

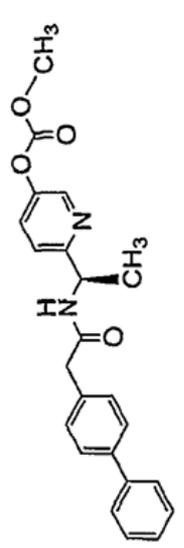
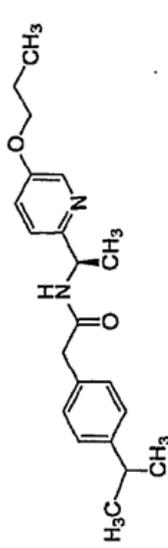
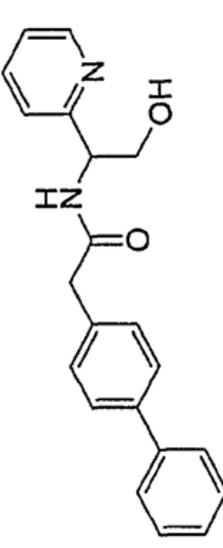
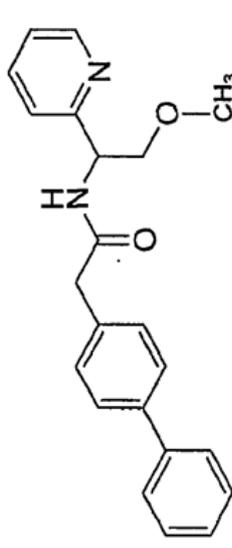
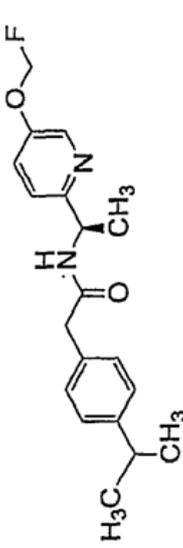
Estructura	Nombre	M+1
	2-(4-tert-butylfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-acetamida	327,2
	2-(4-tert-butylfenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	381,2
	2-(4-tert-butylfenil)-N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]acetamida	331,2
	N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-[4-(3-tienil)fenil]-propanamida	386

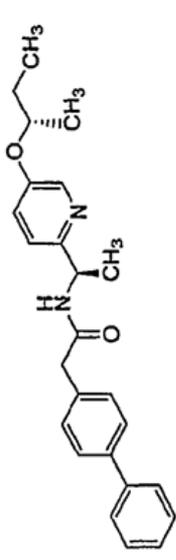
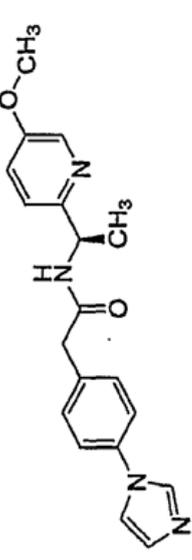
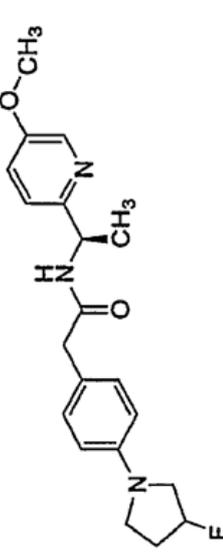
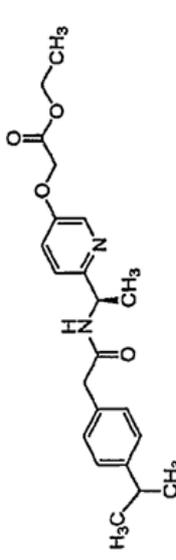
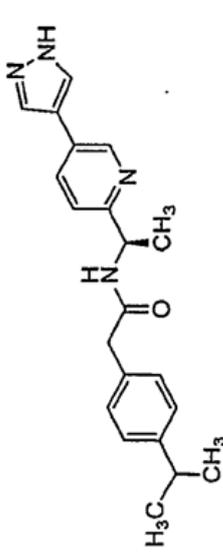
	<p>2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida</p> <p>315,1</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)butil]-2-[4-(3-tienil)fenil]-acetamida</p> <p>381,1</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida</p> <p>387</p>
	<p>2-(3,4-diclorofenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p> <p>339,2</p>

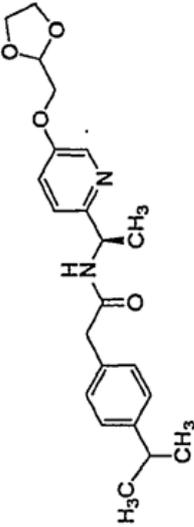
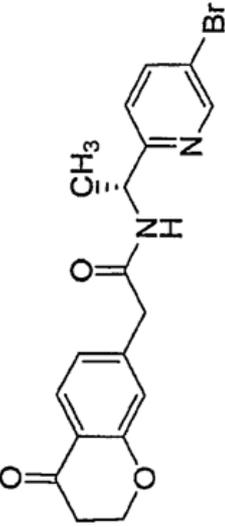
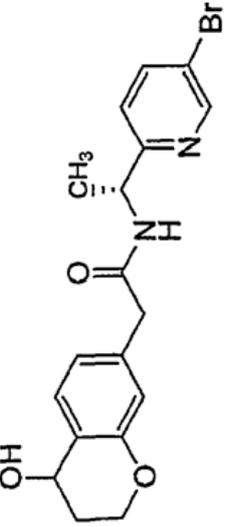
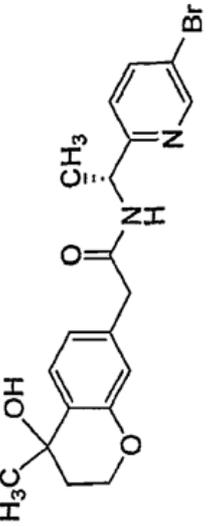
	<p>2-(4-terc-butilfenil)-N-[(R)-ciclopropil(5-metoxipiridin-2-il)metil]acetamida</p>	<p>353,2</p>
	<p>N-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida</p>	<p>409</p>
	<p>2-(4-vinilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>297,1</p>
	<p>2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>311,1</p>
	<p>2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(fluorometoxi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>345,2</p>

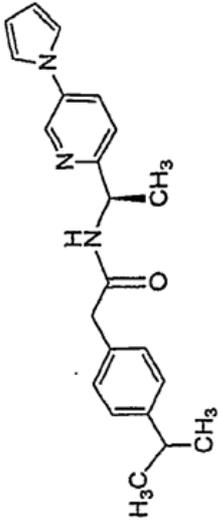
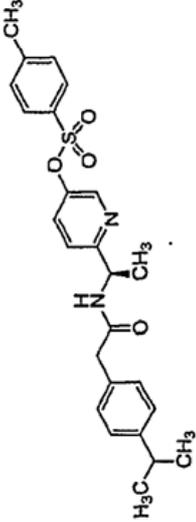
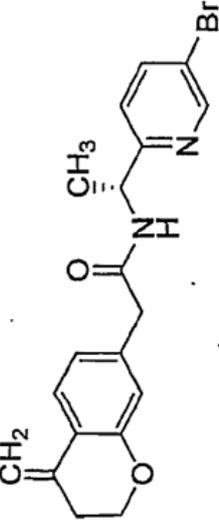
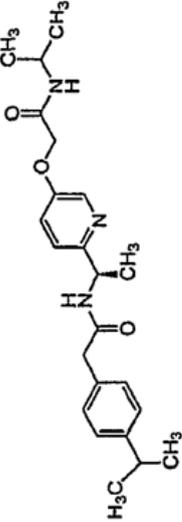
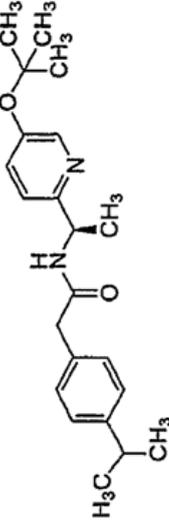
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida. It features a 5-methoxypyridine ring connected via its 2-position to a chiral ethyl group (1R). This ethyl group is further connected to the nitrogen of an acetamide group, which is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is also substituted at the 4-position with a 5-methylisoxazol-4-yl group.</p>	<p>N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida</p>	<p>352, 1</p>
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida. It features a 5-methoxypyridine ring connected via its 2-position to a chiral ethyl group (1R). This ethyl group is further connected to the nitrogen of an acetamide group, which is attached to the 2-position of a tetrahydronaphthalene ring system.</p>	<p>N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida</p>	<p>325, 1</p>
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida. It features a 5-methoxypyridine ring connected via its 2-position to a chiral ethyl group (1R). This ethyl group is further connected to the nitrogen of an acetamide group, which is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is also substituted at the 4-position with a 1H-1,2,3-triazol-1-yl group.</p>	<p>N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida</p>	<p>338, 3</p>
 <p>Chemical structure of 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]acetamida. It features a 6-bromopyridine ring connected via its 2-position to a chiral ethyl group (1R). This ethyl group is further connected to the nitrogen of an acetamide group, which is attached to a para-substituted biphenyl ring system.</p>	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>396, 1</p>
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida. It features a 5-methoxypyridine ring connected via its 2-position to a chiral ethyl group (1R). This ethyl group is further connected to the nitrogen of an acetamide group, which is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is also substituted at the 4-position with a 1,2,4-oxadiazol-3-yl group.</p>	<p>N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida</p>	<p>339, 1</p>

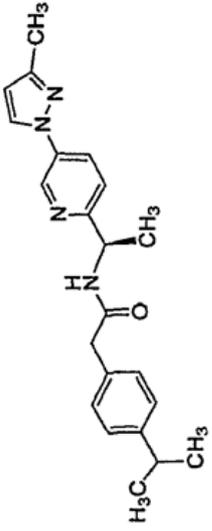
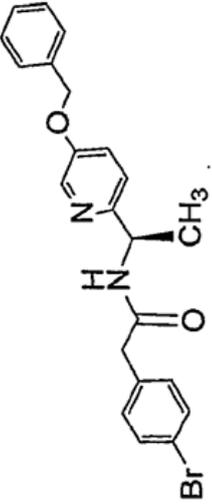
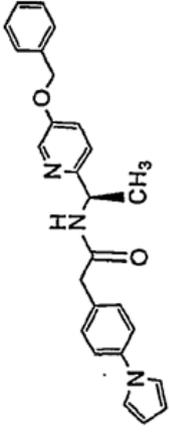
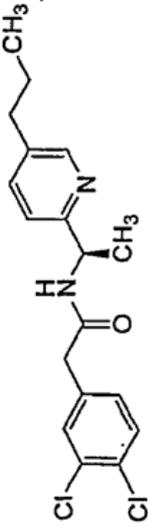
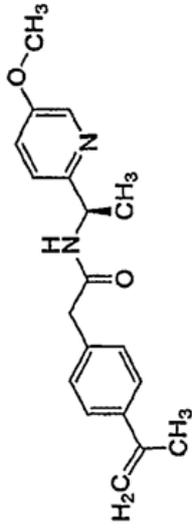
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)etil)acetamida</p>	<p>357,1</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[6-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>372,1</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>347,1</p>
	<p>N-((1R)-1-[5-(ciclobutil-metoxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>367,4</p>
	<p>Metanosulfonato de 6-((1R)-1-[(2-bifenil-4-ilacetil)amino]etil)piridin-3-ilo</p>	<p>411,1</p>

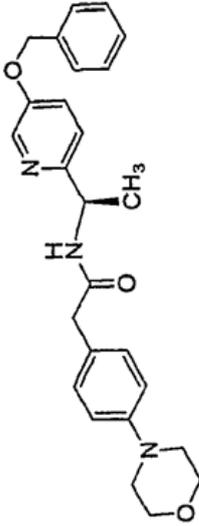
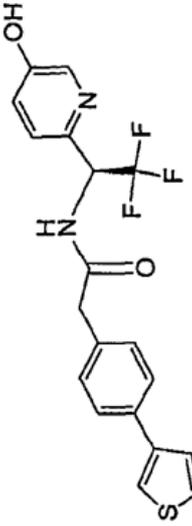
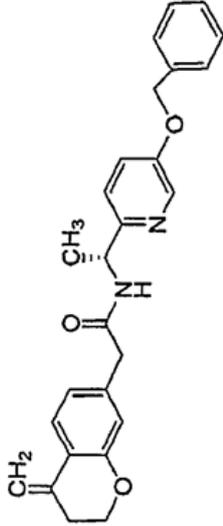
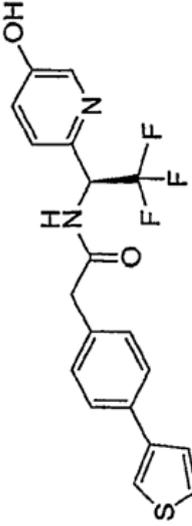
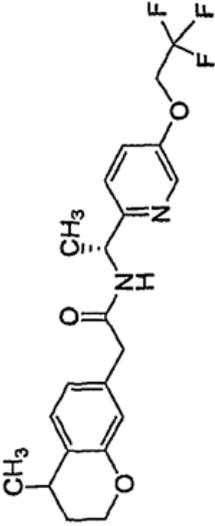
 <p>Chemical structure of methyl carbonate of 6-((1R)-1-((bifenil-4-yl)amino)ethyl)pyridin-3-yl. It features a pyridine ring with a methyl carbonate group at position 3 and a (1R)-1-((bifenil-4-yl)amino)ethyl group at position 6.</p>	<p>metil carbonato de 6-((1R)-1-((bifenil-4-yl)amino)etil)piridin-3-ilo</p>	<p>391,1</p>
 <p>Chemical structure of 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida. It consists of a pyridine ring with a propoxy group at position 5 and an N-[(1R)-1-(4-isopropylphenyl)ethyl]acetamido group at position 2.</p>	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>341,3</p>
 <p>Chemical structure of 2-bifenil-4-il-N-(2-hidroxi-1-piridin-2-iletil)acetamida. It features a pyridine ring with a hydroxyl group at position 2 and an N-(2-(4-biphenyl-4-yl)ethyl)acetamido group at position 1.</p>	<p>2-bifenil-4-il-N-(2-hidroxi-1-piridin-2-iletil)acetamida</p>	<p>333,3</p>
 <p>Chemical structure of 2-bifenil-4-il-N-(2-metoxi-1-piridin-2-iletil)acetamida. It features a pyridine ring with a methoxy group at position 2 and an N-(2-(4-biphenyl-4-yl)ethyl)acetamido group at position 1.</p>	<p>2-bifenil-4-il-N-(2-metoxi-1-piridin-2-iletil)acetamida</p>	<p>347,3</p>
 <p>Chemical structure of 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-fluorometoxipiridin-2-il)etil]acetamida. It consists of a pyridine ring with a methoxy group at position 5 and an N-[(1R)-1-(4-isopropylphenyl)ethyl]acetamido group at position 2.</p>	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-fluorometoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>331,1</p>

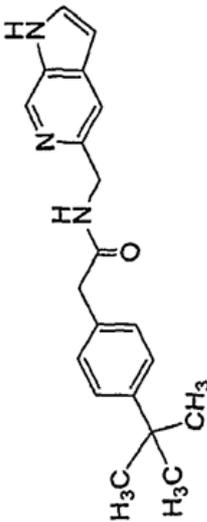
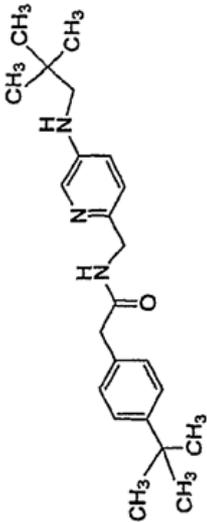
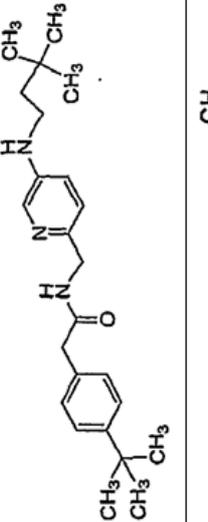
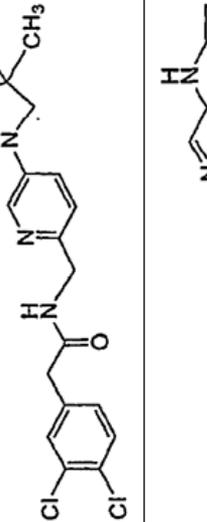
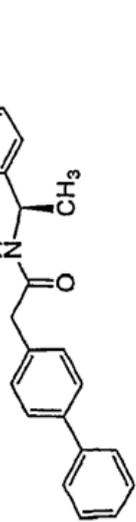
	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-[[[(1S)-1-metilpropil]oxi]piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>389,2</p>
	<p>2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>337,3</p>
	<p>2-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>358,3</p>
	<p>[6-((1R)-1-[[4-isopropilfenil]acetil]amino)etil]piridin-3-il]oxi]acetato de etilo</p>	<p>385,3</p>
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>349,1</p>

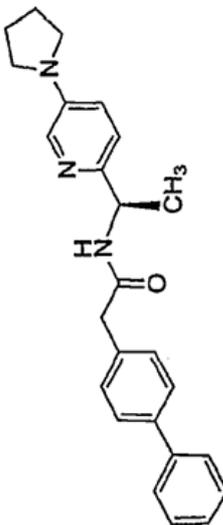
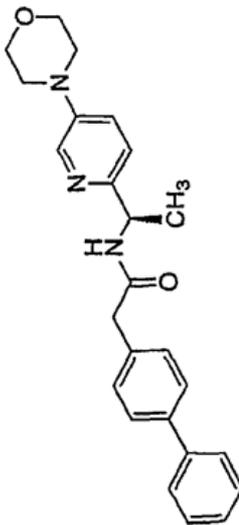
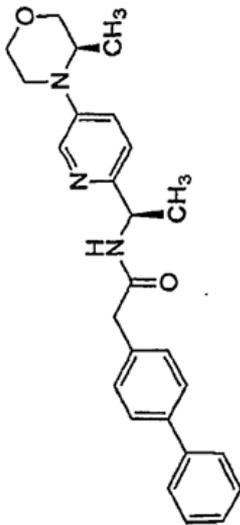
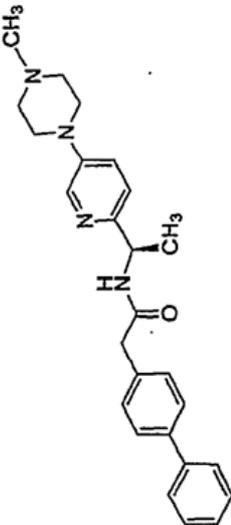
	<p>N-[(1R)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ylmetoxi)piridin-2-il]etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>385,4</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida</p>	<p>389</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida</p>	<p>391</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida</p>	<p>405</p>

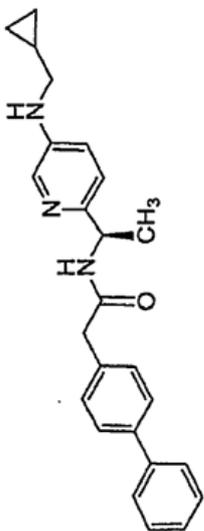
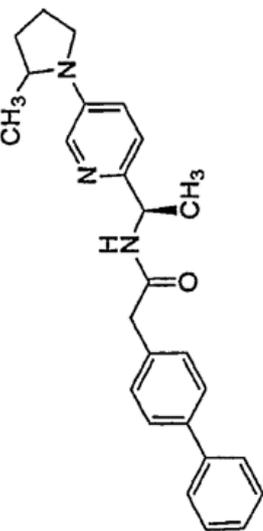
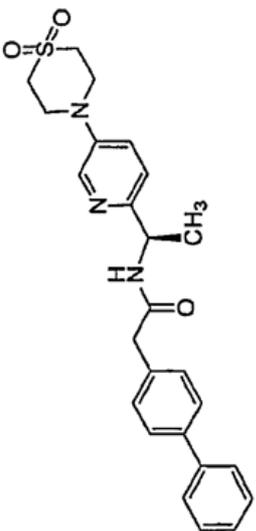
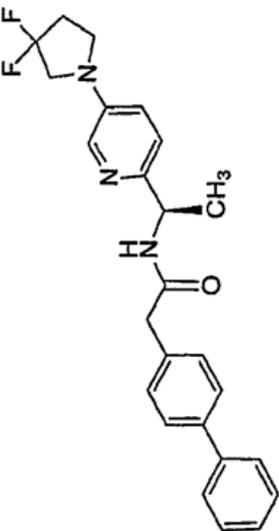
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>348,1</p>
	<p>4-metilbencenosulfonato de 6-((1R)-1-[2-(4-isopropilfenil)acetil]amino)etil)piridin-3-ilo</p>	<p>453,5</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-metilen-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida</p>	<p>387</p>
	<p>N-((1R)-1-[5-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il]etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>398,4</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-terc-butoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>355,2</p>

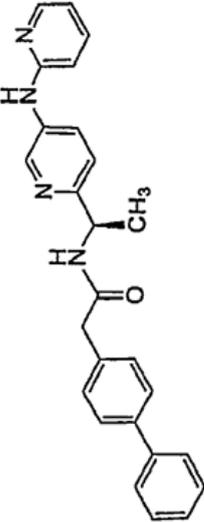
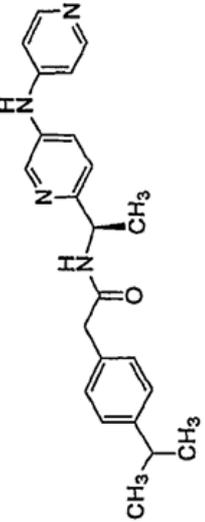
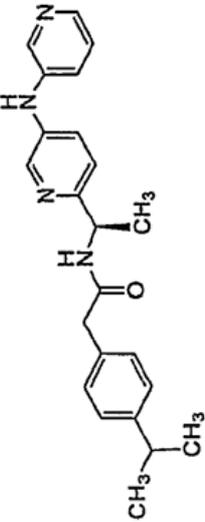
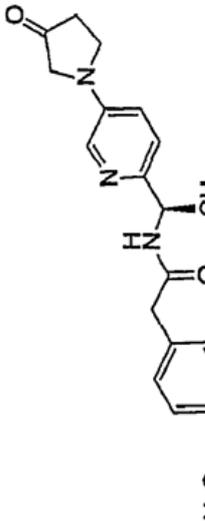
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>363,2</p>
	<p>N-((1R)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-bromofenil)acetamida</p>	<p>426,1</p>
	<p>N-((1R)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil)-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]acetamida</p>	<p>412,2</p>
	<p>2-(3,4-diclorofenil)-N-[(1R)-1-(5-propilpiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>351</p>
	<p>2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>311,3</p>

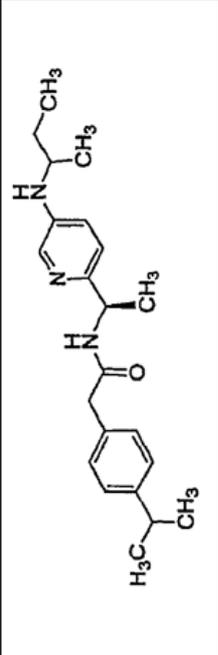
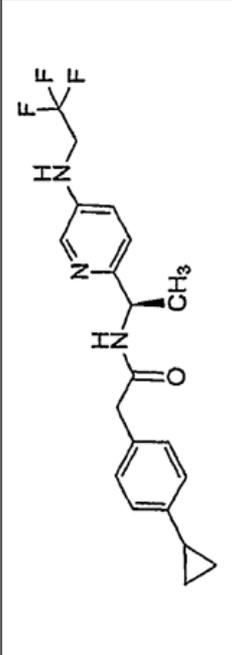
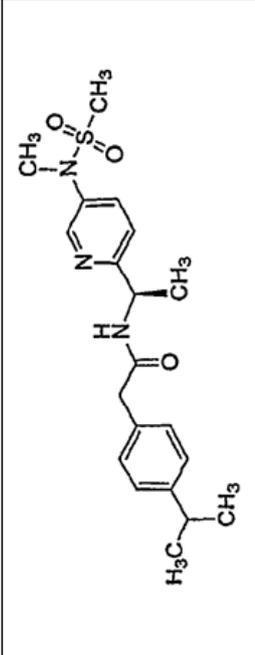
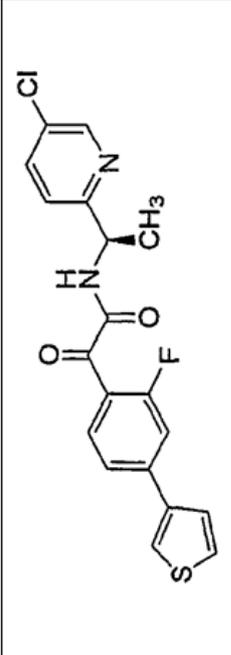
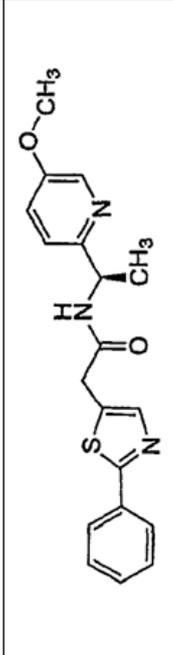
	<p>N-((1R)-1-[5-(benziloxy)piridin-2-il]etil)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida</p>	<p>432,2</p>
	<p>2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-idroxi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>393,0</p>
	<p>N-[(1R)-1-(5-benziloxipiridin-2-il)etil]-2-(4-metilen-3,4-didro-2H-cromen-7-il)acetamida</p>	<p>415,2</p>
	<p>2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-idroxi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>393,1</p>
	<p>2-(4-metil-3,4-didro-2H-cromen-7-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>409,1</p>

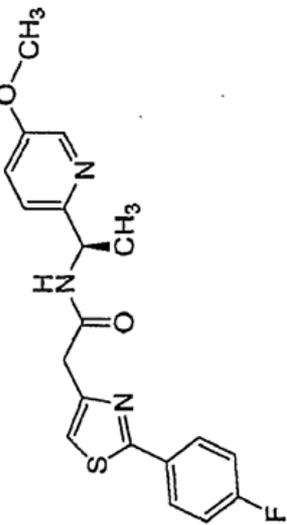
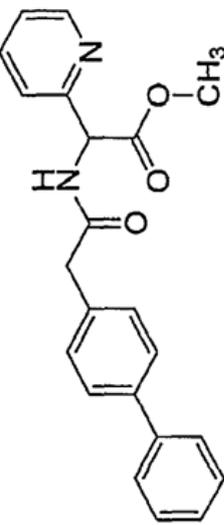
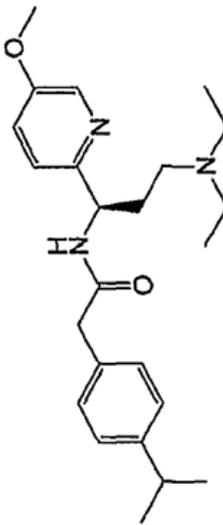
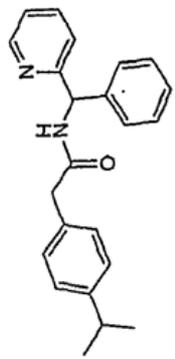
	<p>2-(4-tert-butylfenil)-N-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-5-ilmetil)acetamida</p>	<p>322,2</p>
	<p>2-(4-tert-butylfenil)-N-(5-[(3,3-dimetilpropil)amino]piridin-2-il)metil)acetamida</p>	<p>368,3</p>
	<p>2-(4-tert-butylfenil)-N-(5-[(3,3-dimetilbutil)amino]piridin-2-il)metil)acetamida</p>	<p>382,3</p>
	<p>2-(3,4-diclorofenil)-N-(5-[(2,2-dimetilpropil)amino]piridin-2-il)metil)acetamida</p>	<p>380,1</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(ciclopropilamino)piridin-2-il]metil)acetamida</p>	<p>372,3</p>

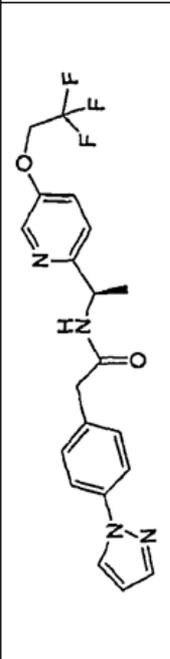
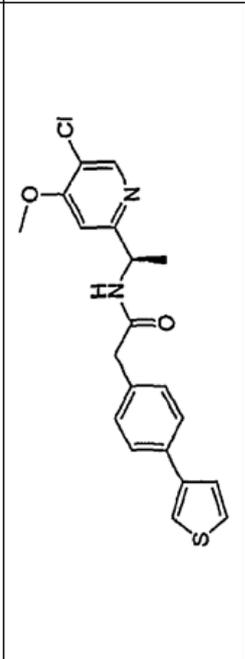
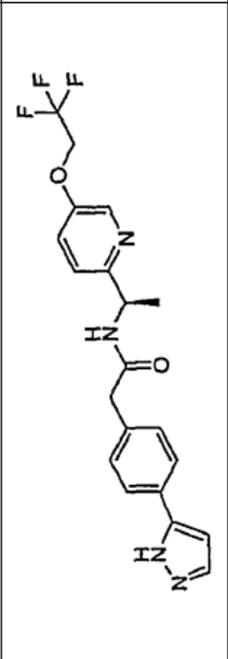
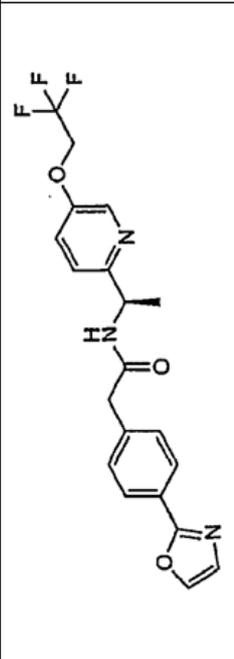
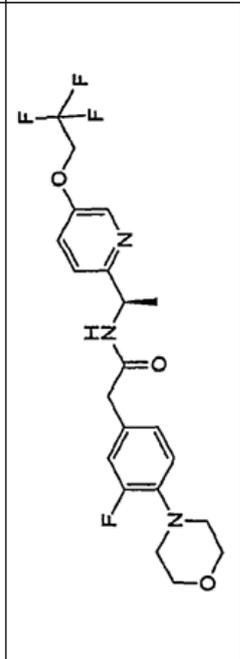
	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>386,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>402,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il}etil]acetamida</p>	<p>416,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>415,3</p>

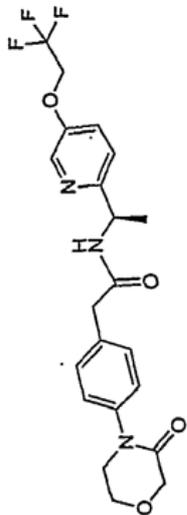
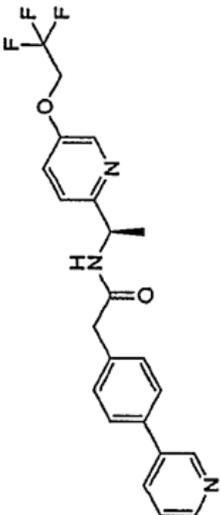
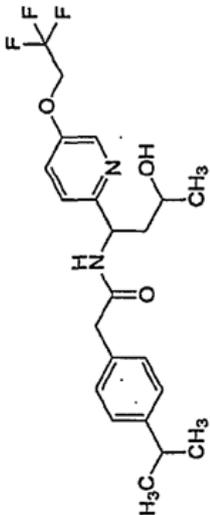
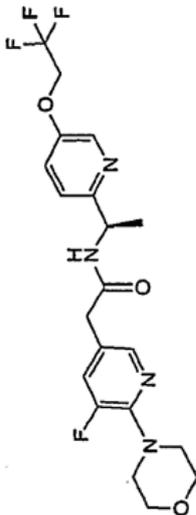
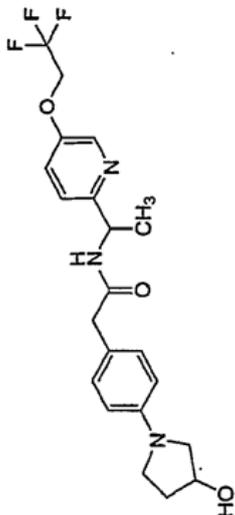
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(ciclopropilmetilamino)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>386,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(2-metilpirolidin-1-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>400,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(1,1-dioxidotomorfolin-4-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>450,2</p>
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(3,3-di-fluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>422,2</p>

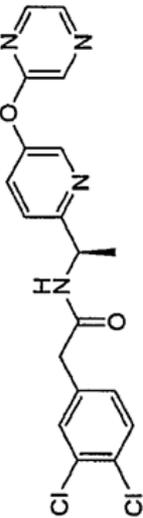
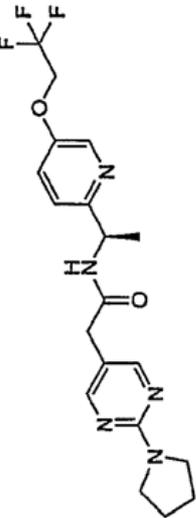
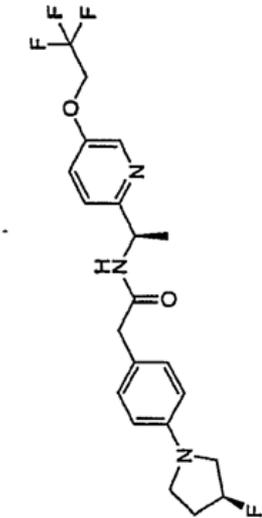
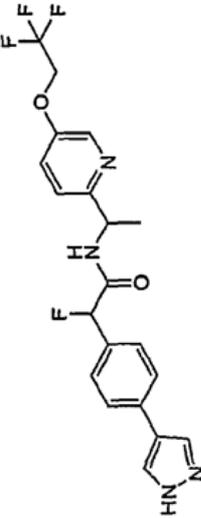
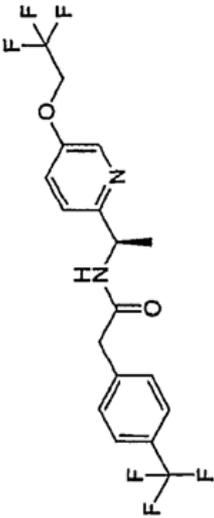
	<p>2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>409,2</p>
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(piridin-4-ilamino)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>375,2</p>
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>375,2</p>
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(3-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>366,1</p>

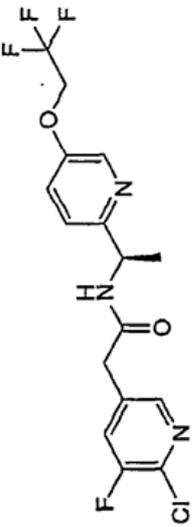
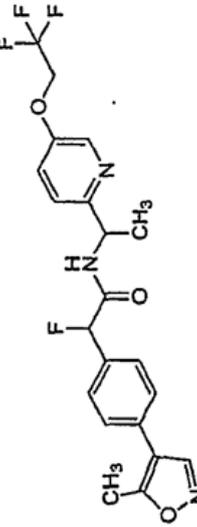
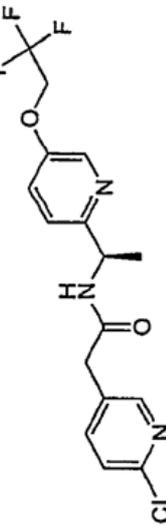
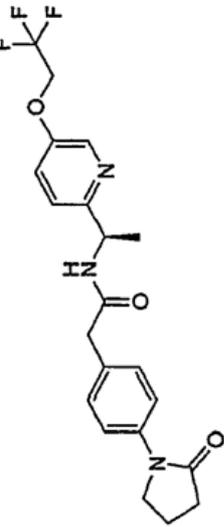
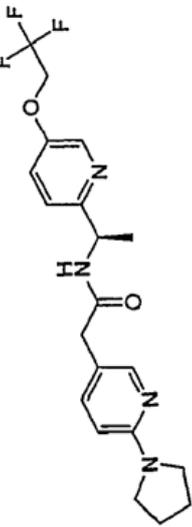
 <p>Chemical structure of N-((1R)-1-[5-(sec-butylamino)pyridin-2-yl]ethyl-2-(4-isopropylphenyl)acetamida. It features a central acetamide group with a 4-isopropylphenyl group on one side and a 1-ethyl-5-(sec-butylamino)pyridin-2-yl group on the other.</p>	N-((1R)-1-[5-(sec-butylamino)pyridin-2-yl]ethyl-2-(4-isopropylphenyl)acetamida	354,2
 <p>Chemical structure of 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il]etil)acetamida. It features a central acetamide group with a 4-cyclopropylphenyl group on one side and a 1-ethyl-5-(2,2,2-trifluoroethylamino)pyridin-2-yl group on the other.</p>	2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il]etil)acetamida	378,1
 <p>Chemical structure of 2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]etil)acetamida. It features a central acetamide group with a 4-isopropylphenyl group on one side and a 1-ethyl-5-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyridin-2-yl group on the other.</p>	2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]etil)acetamida	390
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[2-fluoro-4-(3-fenil)fenil]-2-oxoacetamida. It features a central acetamide group with a 2-fluoro-4-(3-phenylphenyl)phenyl group on one side and a 1-ethyl-5-chloropyridin-2-yl group on the other.</p>	N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[2-fluoro-4-(3-fenil)fenil]-2-oxoacetamida	389,0
 <p>Chemical structure of N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acetamida. It features a central acetamide group with a 2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl group on one side and a 1-ethyl-5-metoxypyridin-2-yl group on the other.</p>	N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acetamida	354,1

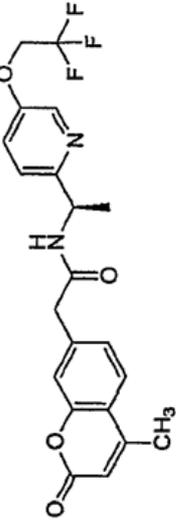
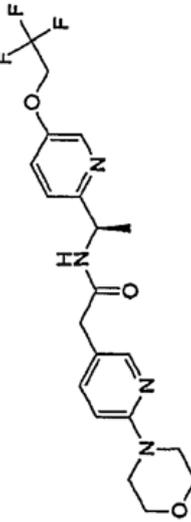
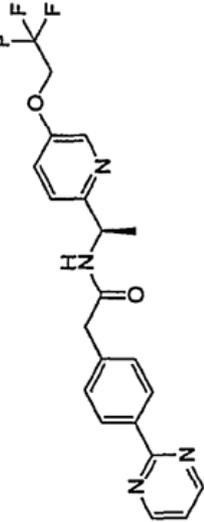
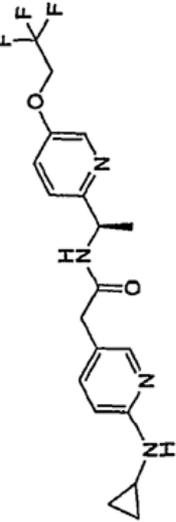
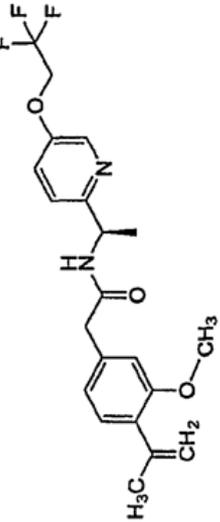
	<p>2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>372</p>
	<p>[(bifenil-4-ilacetil)amino]-(piridin-2-il)acetato de metilo</p>	<p>361,3</p>
	<p>N-[(1R)-3-(diethylamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)propil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>398,5</p>
	<p>2-(4-isopropilfenil)-N-[fenil(piridin-2-il)metil]acetamida</p>	<p>345,1</p>

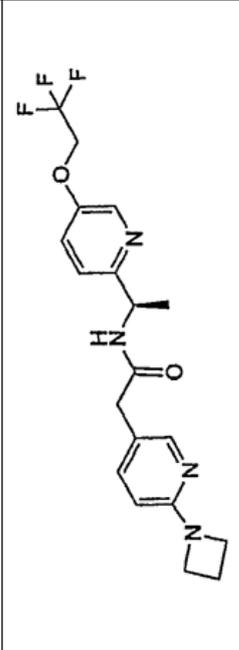
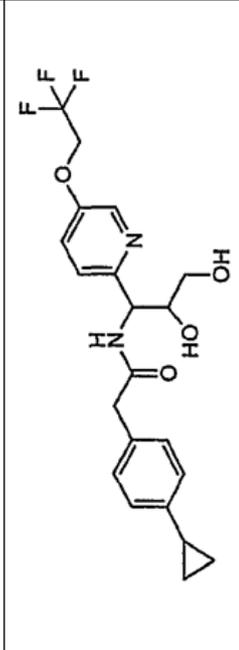
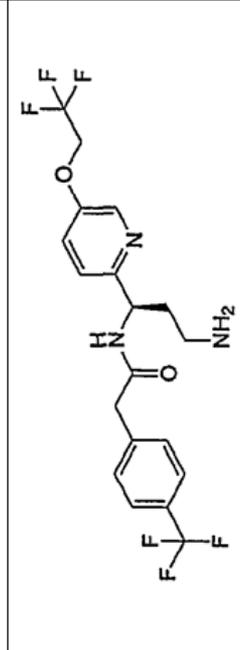
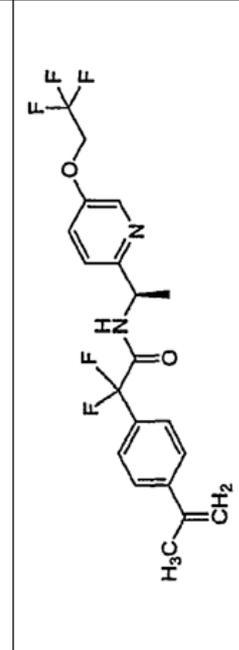
	<p>2-[4-(1H-pirazol-1-yl)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	405,1
	<p>N-((1R)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil)-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida</p>	387,0
	<p>2-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	405,1
	<p>2-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	406,1
	<p>2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il)fenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	442,1

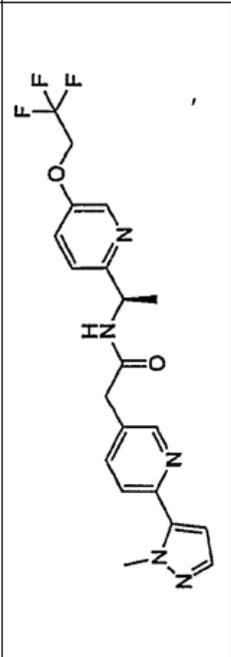
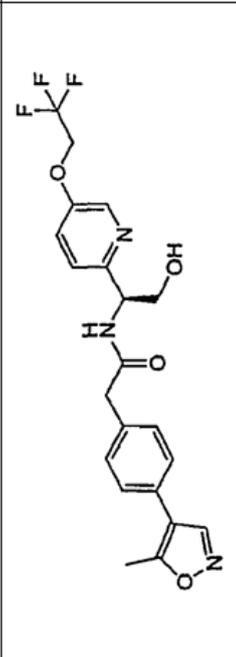
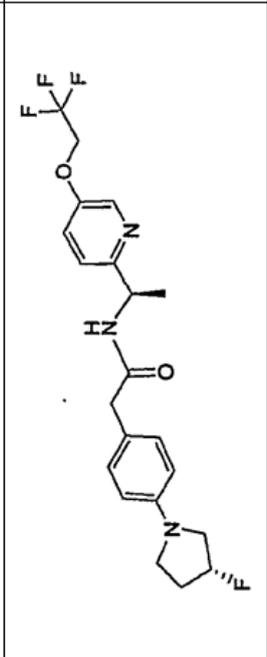
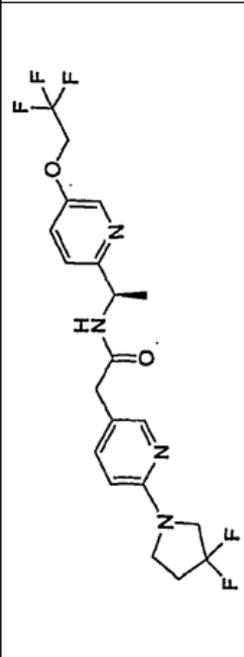
	<p>N-((1R)-1-[5-(2,2-difluoropropoxy)piridin-2-il]etil)-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetamida</p>	<p>438,1</p>
	<p>2-(4-piridin-3-ilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>416,1</p>
	<p>N-(3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]butil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida</p>	<p>425,5</p>
	<p>2-(5-fluoro-6-morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>443,1</p>
	<p>2-[4-(3-hidroxi)pirrolidin-1-il]fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>424,4</p>

	2-(3,4-diclorofenil)-N-((1R)-1-[5-(pirazin-2-iloxi)piridin-2-il]etil)acetamida	403
	2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida	410,4
	2-(4-((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida	426,4
	2-fluoro-2-[4-(1H-pirazol-4-il]fenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida	423,1
	N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)-2-[4-(trifluorometil]fenil]acetamida	407,4

	<p>2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p> <p>392,3</p>
	<p>2-fluoro-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-([5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p> <p>438,1</p>
	<p>2-(6-cloropiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p> <p>374,1</p>
	<p>2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p> <p>422,5</p>
	<p>2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p> <p>409,2</p>

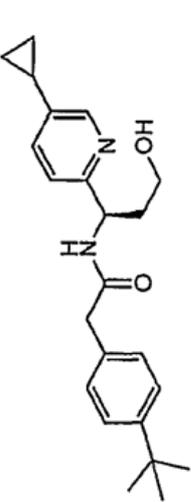
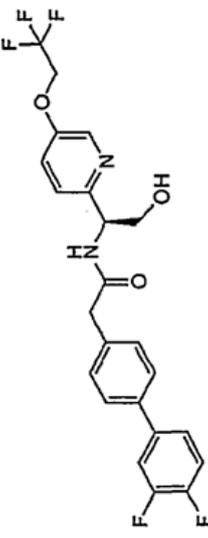
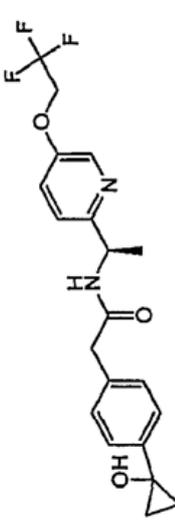
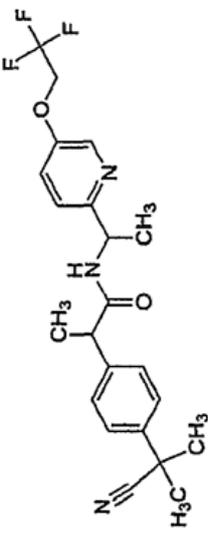
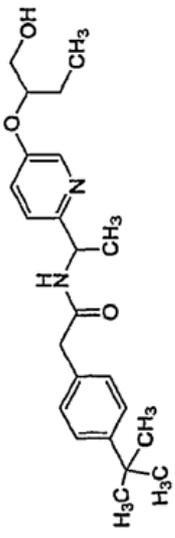
	<p>2-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>421, 1</p>
	<p>2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>425, 1</p>
	<p>2-(4-pirimidin-2-ilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>417, 1</p>
	<p>2-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>395, 1</p>
	<p>2-(4-isopropenil-3-metoxifenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>409, 1</p>

	<p>2-(6-azetidino-1-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>395,1</p>
	<p>2-(4-ciclopropilfenil)-N-(2,3-dihidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-il)propil]acetamida</p>	<p>425,1</p>
	<p>N-((1R)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-il)propil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida</p>	<p>436</p>
	<p>2,2-difluoro-2-(4-isopropenilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-il)etil]acetamida</p>	<p>415,1</p>

	<p>2-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	420,1
	<p>N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida</p>	436,1
	<p>2-[4-((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	426,1
	<p>2-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	445,1

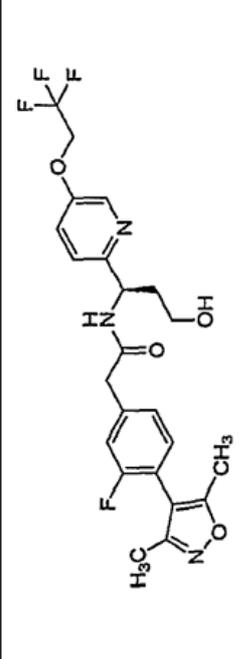
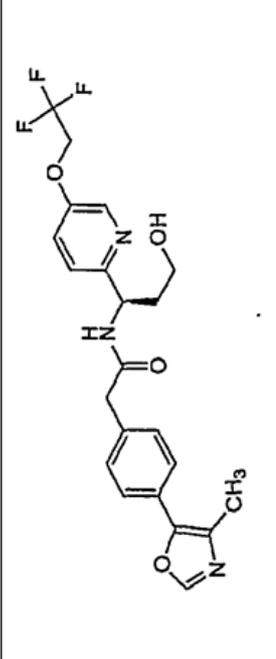
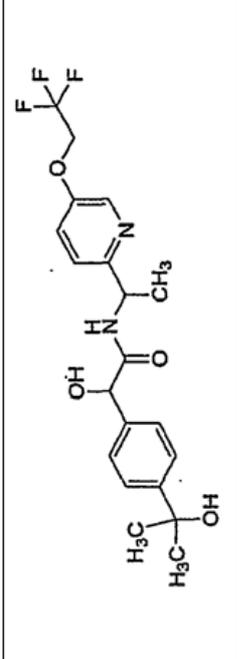
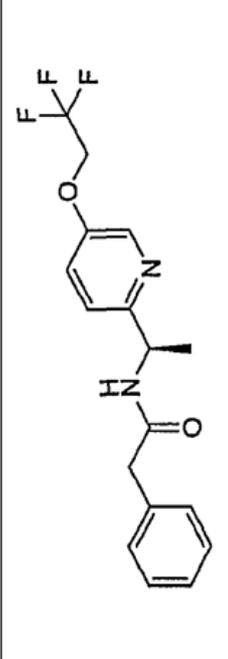
	<p>2-[6-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>439,3</p>
	<p>N-((1S)-2-metoxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida</p>	<p>450,1</p>
	<p>2-[4-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>440,2</p>
	<p>N-(3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]butil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida</p>	<p>451</p>

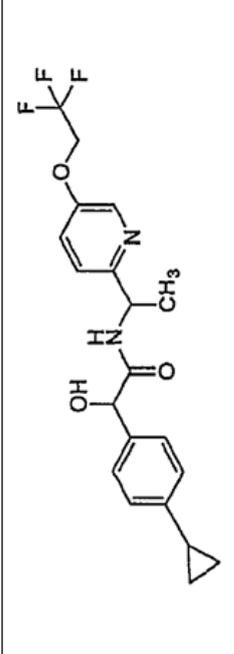
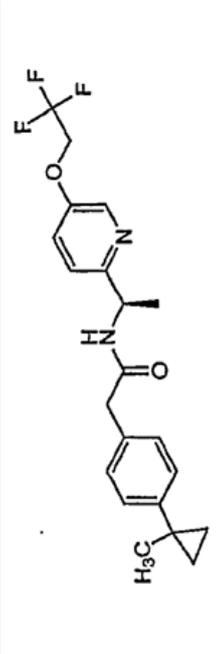
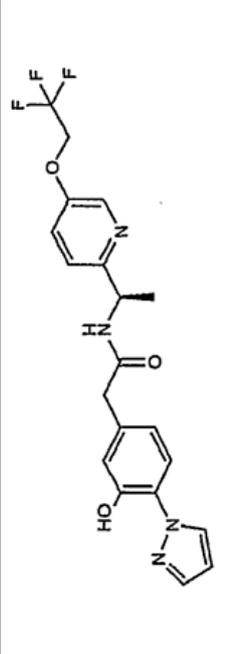
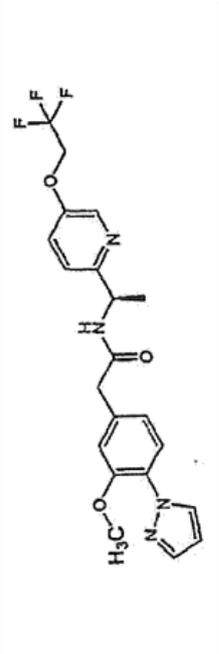
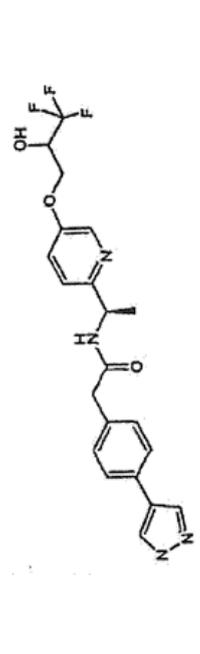
	<p>2-((5-fluoro-6-((2S)-2-(fluoromethyl)pirrolidin-1-yl)piridin-3-yl)piridin-2-yl)acetamida</p>	<p>459,1</p>
	<p>2-((4-(3-metilisotiazol-4-yl)fenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-yl]etil)acetamida</p>	<p>436,1</p>
	<p>2-((4-terc-butilfenil)-N-((1R)-3-idroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-yl]propil)acetamida</p>	<p>424,9</p>
	<p>2-((6-cloro-5-metoxipiridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-yl]etil)acetamida</p>	<p>403,9</p>
	<p>2-((4-terc-butilfenil)-N-((1R)-3-idroxi-1-[5-(4-metil-1,3-oxazol-5-yl)piridin-2-yl]propil)acetamida</p>	<p>408,2</p>

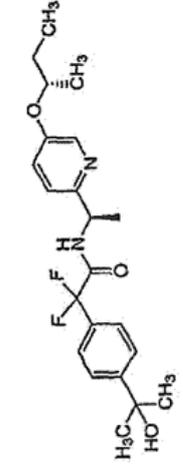
	<p>2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-hidroxipropil]acetamida</p>	<p>367,2</p>
	<p>2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>467,1</p>
	<p>2-[4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]-<i>N</i>-(1<i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>395,0</p>
	<p>2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-<i>N</i>-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}propanamida</p>	<p>420</p>
	<p>2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-<i>N</i>-(1-[5-[1-(hidroximetil)propoxil]piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>385,2</p>

	<p>2-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>420,1</p>
	<p>2-[4-(aminometil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>367,9</p>
	<p>2-[5-fluoro-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil)acetamida</p>	<p>481,8</p>
	<p>2-(4-terc-butilfenil)-N-(1-{5-[1-(fluorometil)propoxil]piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>387,2</p>
	<p>2-[5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil)acetamida</p>	<p>468</p>

	<p>2-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil)acetamida</p>	<p>481,9</p>
	<p>N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil)-2-(2,3,4-trifluorobifenil-4-il)acetamida</p>	<p>499</p>
	<p>4-[2-(((1R)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-2-il]etil)amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]benzoato de metilo</p>	<p>445,1</p>
	<p>2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil)acetamida</p>	<p>406,1</p>

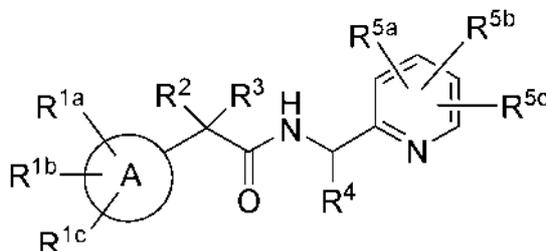
	<p>2-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-fluorophenyl]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil]acetamida</p>	<p>481,9</p>
	<p>N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil]-2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida</p>	<p>449,9</p>
	<p>2-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-((1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>413,1</p>
	<p>2-fenil-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil]acetamida</p>	<p>338,9</p>

 <p>Chemical structure of 2-(4-cyclopropylphenyl)-2-hydroxy-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)]pyridin-2-yl}acetamide. It features a central benzamide core with a cyclopropyl group at the para position of the phenyl ring, a hydroxyl group on the alpha carbon, and a 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-5-yl group on the nitrogen.</p>	<p>2-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil}acetamida</p>	<p>395,1</p>
 <p>Chemical structure of 2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida. It is similar to the first structure but with a methyl group on the cyclopropyl ring.</p>	<p>2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida</p>	<p>392,8</p>
 <p>Chemical structure of 2-[3-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida. It features a central benzamide core with a hydroxyl group at the 3-position and a 1H-pyrazol-1-yl group at the 4-position of the phenyl ring, and a 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-5-yl group on the nitrogen.</p>	<p>2-[3-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida</p>	<p>421,1</p>
 <p>Chemical structure of 2-[3-metoksi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida. It is similar to the third structure but with a methoxy group at the 3-position of the phenyl ring.</p>	<p>2-[3-metoksi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida</p>	<p>435,2</p>
 <p>Chemical structure of 2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida. It features a central benzamide core with a 1H-pyrazol-4-yl group at the para position of the phenyl ring, and a 2-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropoxy)pyridin-5-yl group on the nitrogen.</p>	<p>2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)]piridin-2-iljetil]acetamida</p>	<p>435,1</p>

 <p>The chemical structure shows a central benzene ring. At the para position, there is a quaternary carbon atom bonded to a methyl group (H₃C), a hydroxyl group (HO), and another methyl group (CH₃). At the other para position, there is a carbon atom bonded to two fluorine atoms (F) and a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is part of an acetamide chain: -C(=O)-NH-CH(CH₃)-. The nitrogen atom of this acetamide chain is further substituted with a 4-(1-methylethyl)phenyl group, which is a benzene ring with a methyl group (CH₃) and a propyl group (CH₂-CH₂-CH₃) at the para position.</p>	2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-[[[(1S)-1-metilpropil]oxi]piridin-2-il)etil]acetamida	407,3
---	--	-------

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5 en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo;
 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 10 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 15 (4) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-
 alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 (5) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 (6) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 (7) alqueno C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
 20 (8) -NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 (9) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (10) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (11) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (12) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 25 (13) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (14) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
 (15) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (16) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (17) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 30 (18) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (19) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 (20) -NO₂ y
 (21) -CN,

o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está
 35 sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 40 (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) halógeno
 (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (6) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 45 (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 R¹³,

o R² y R³ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ceto grupo,

o R² y R³ y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o
 sustituido con R¹³;

50 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (2) -cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (3) alqueno C₂₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,

- (4) alquilo C₂₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (5) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (6) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹ y
 (7) -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,

5

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) hidroxilo,
 (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (6) -alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (7) -O_n-fenilo o -O_n-naftilo, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el fenilo o el naftilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (8) -O_n-heterociclo, donde n es 0 o 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³,
 (9) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹,
 (10) -NR¹⁰R¹¹,
 (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 (12) -NR¹⁰-S(O)₂R¹¹,
 (13) -S(O)_q-R¹², donde q es 0, 1 o 2 y donde R¹² se selecciona entre las definiciones de R¹⁰ y R¹¹,
 (14) -CO₂H,
 (15) -CN,
 (16) -NO₂;
 (17) o R^{5a} y R^{5b} tomados juntos forman un anillo de pirrolilo o imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo;

10

15

20

25

30

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) -(C=O)_m-O_n-alquilo C₁₋₆, donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1 (en el que si m es 0 o n es 0, está presente un enlace y en el que si m es 0 y n es 0, está presente un enlace sencillo) donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴,
 (4) -O_n-perfluoroalquilo (C₁₋₃),
 (5) -(C=O)_m-O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴,
 (6) -(C=O)_m-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴,
 (7) -(C=O)_m-O_n-fenilo o -(C=O)_m-O_n-naftilo, donde el fenilo o el naftilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴,
 (8) -(C=O)_m-O_n-heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴,
 (9) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹,
 (10) -NR¹⁰OR¹¹,
 (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 (12) -S(O)_qR¹²,
 (13) -CO₂H,
 (14) -CN y
 (15) -NO₂;

35

40

45

50

55

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidroxilo,
 (2) halógeno,
 (3) alquilo C₁₋₆,
 (4) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (5) -O-alquilo C₁₋₆,
 (6) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆,
 (7) -NH-alquilo C₁₋₆,
 (8) fenilo,

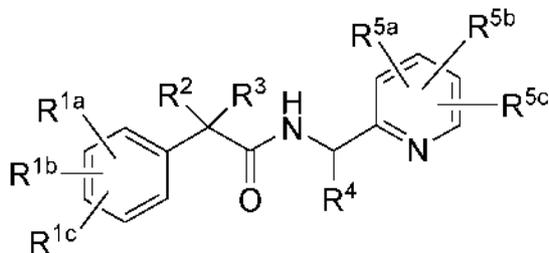
60

65

- (9) heterociclo,
- (10) -CO₂H y
- (11) -CN;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 de fórmula Ib:

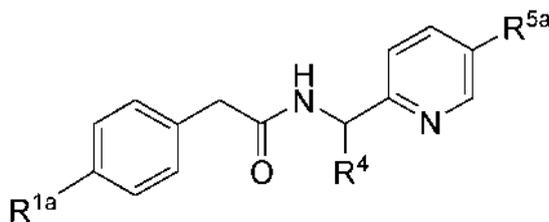


Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

3. El compuesto de la Reivindicación 2 de fórmula Ie:



Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que A es fenilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, y
 - (4) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

25 6. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R⁴ está en la orientación (R) y se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30
- (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o -NR¹⁰R¹¹, en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
 - (2) -cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo,
 - (3) -alqueno C₂₋₆,
 - (4) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
 - (5) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, y
 - 35 (6) -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 6 en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40
- (1) CH₃,
 - (2) CH₂OH,
 - (3) CH₂OCH₃,
 - (4) CH₂CH₃,
 - (5) CH=CH₂,

- (6) CH₂CH₂OH,
 (7) CH₂CH=CH₂,
 (8) CH₂CH₂F,
 (9) CH₂CF₂,
 5 (10) CH₂-fenilo,
 (12) CH₂-ciclopropilo,
 (13) CH₂-ciclobutilo,
 (14) ciclopropilo,
 (15) ciclobutilo,
 10 (16) CH₂CH₂CH₃, y
 (17) -(C=O)-O-CH₃.

8. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) hidroxilo,
 (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-alquilo
 20 C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, y
 (5) -alqueno C₂₋₄.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) hidrógeno,
 (2) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo
 C₃₋₆,
 (3) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
 30 (4) -NH-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-
 alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
 (5) -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo independientemente está sin sustituir o sustituido con halógeno,
 hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
 35 (6) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
 (7) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
 (8) -S(O)₂-NH-alquilo C₁₋₆,
 (9) -S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂, y
 (10) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

10 El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 45 (1) hidrógeno,
 (2) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆,
 (3) -O-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆, y
 (4) -NH-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 55 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(3,3'-bipiridin-6-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 60 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-{5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il}etil]acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 (2S)-2-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida;
 (R)[(1S)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfonamida;
 65 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;

- 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 Ácido 2-[4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]amino)etil]fenil]-propiónico;
 2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 5 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(5-fluoro-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 10 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]acetamida;
 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-morfolin-4-ilfenil)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]amino)etil]benzoato de metilo
 15 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]acetamida;
 20 N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-[4-(3-tienil)fenil]-propanamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 25 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(R)-ciclopropil(5-metoxipiridin-2-il)metil]acetamida;
 N-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida;
 2-(4-vinilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(fluorometoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 30 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida;
 35 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[6-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-((1R)-1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-((1R)-1-[5-(ciclobutil-metoxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 Metanosulfonato de 6-((1R)-1-[(2-bifenil-4-ilacetil)amino]etil)piridin-3-ilo;
 40 Metil carbonato de 6-((1R)-1-[(bifenil-4-ilacetil)amino]etil)piridin-3-ilo;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-(2-hidroxi-1-piridin-2-iletal)acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-(2-metoxi-1-piridin-2-iletal)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-fluorometoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 45 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-(((1S)-1-metilpropil)oxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 {[6-((1R)-1-[[4-isopropilfenil]acetil]amino)etil]piridin-3-il}oxi]acetato de etilo
 2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 50 N-((1R)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 55 4-metilbencenosulfonato de 6-((1R)-1-[[2-(4-isopropilfenil)-acetil]amino]etil)piridin-3-ilo;
 N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-metilen-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida;
 N-((1R)-1-[5-[2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi]piridin-2-il]etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-terc-butoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-((1R)-1-[5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 60 N-((1R)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-bromofenil)acetamida;
 N-((1R)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil)-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[(1R)-1-(5-propilpiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-((1R)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
 65 2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-benciloxipiridin-2-il)etil]-2-(4-metilen-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)acetamida;

2-[4-(3-tienil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-ilmetil)acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(3,3-dimetilpropil)amino]piridin-2-il]etil]acetamida;
 5 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(3,3-dimetilbutil)amino]piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[(2,2-dimetilpropil)amino]piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-pirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-(5-morfolin-4-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 10 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(ciclopropilmetilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(2-metilpirolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 15 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(3,3-di-fluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-N-[(1R)-1-[5-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(piridin-4-ilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(3-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida;
 20 N-[(1R)-1-[5-(sec-butilamino)piridin-2-il]etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-[5-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[2-fluoro-4-(3-tienil)fenil]-2-oxoacetamida;
 N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 25 2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 [(bifenil-4-ilacetil)amino]-(piridin-2-il)acetato de metilo;
 N-[(1R)-3-(dietilamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)propil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-N-[fenil(piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 30 N-[(1R)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;
 2-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-2-il]etil]-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetamida;
 35 2-(4-piridin-3-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-(3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)butil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(5-fluoro-6-morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-N-[(1R)-1-[5-(pirazin-2-iloxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 40 2-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-fluoro-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 45 2-fluoro-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(6-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 50 2-(6-morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-pirimidin-2-il)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(4-isopropenil-3-metoxifenil)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-(6-azetid-1-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 55 2-(4-ciclopropilfenil)-N-[(2,3-dihidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]propil]acetamida;
 N-[(1R)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]propil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 2,2-difluoro-2-(4-isopropenilfenil)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-[(1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 60 2-[4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[6-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 N-[(1S)-2-metoxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 2-[4-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 65 N-(3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)butil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 2-[5-fluoro-6-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-

- il]etil}acetamida;
 2-[4-(3-metilisotiazol-4-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 5 2-(4-terc-butilfenil)-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-hidroxi]propil}acetamida;
 2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-N-((1S)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]propanamida;
 10 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-[1-(hidroximetil)propoxi]piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(aminometil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[5-fluoro-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-(4-terc-butilfenil)-N-[(1R)-1-(5-[1-(fluorometil)propoxi]piridin-2-il]etil}acetamida;
 15 2-[5-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil)-2-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)acetamida;
 4-[2-((1R)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hidroxi]propoxi)piridin-2-il]etil}amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 20 2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fluorofenil]-N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 N-((1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil)-2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida;
 2-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-fenil-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 25 2-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida;
 2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[3-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[3-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-N-((1R)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi]propoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 30 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-[(1S)-1-metil]propil]oxi)piridin-2-il]etil}acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, que es 2-(4-isopropilfenil)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida.
 35
13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de cualquier Reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina.
- 45 15. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o el control de la epilepsia; para el tratamiento o el control del dolor; o para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso en un método para el tratamiento o el control de la epilepsia; para el tratamiento o el control del dolor; o para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño.