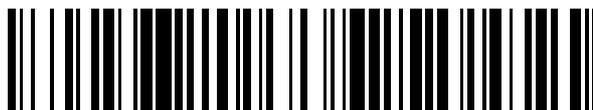


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 784**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11813366 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2655330**

54 Título: **Piridinas sustituidas como bloqueadores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061426318 P

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

20.05.2016

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**NI, CHIYOU;
PARK, MINNIE;
SHAO, BIN;
TAFESSE, LAYKEA;
YAO, JIANGCHAO;
YOUNGMAN, MARK y
ZHOU, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 570 784 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

Piridinas sustituidas como bloqueadores de los canales de sodio

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta invención está en el campo de la química médica. La invención se refiere a nuevos compuestos de piridina sustituida y al uso de estos compuestos como bloqueadores de los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje.

Técnica anterior

10 Los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) se encuentran en todas las células excitables. En las células neuronales del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), los canales de sodio son responsables principalmente de la generación de la despolarización rápida del potencial de acción. De esta manera, los canales de sodio son esenciales para el inicio y propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. La función apropiada de los canales de sodio es por lo tanto necesaria para la función normal de la neurona. Consecuentemente, se piensa que una función aberrante de los canales de sodio subyace en una variedad de trastornos médicos (Véase Hubner *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 11:2435-2445 (2002) para una revisión general de trastornos de canales de iones heredados) incluyendo epilepsia (Yogeeswari *et al.*, *Curr. Drug Target* 5:589-602 (2004)), arritmia (Noble, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:5755-5756 (2002)), miotonía (Cannon, *Kidney Int.* 57:772-779 (2000)), y dolor (Wood *et al.*, *J. Neurobiol.*, 61:55-71 (2004)).

20 Los VGSC están compuestos por una subunidad α , que forma el núcleo del canal y es responsable de la apertura dependiente de voltaje y permeación iónica, y varias subunidades β auxiliares (véase, por ejemplo, Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7: 144-158 (2008) y Kyle e Ilyin, *J. Med. Chem.* 50:2583-2588 (2007)). Las subunidades α son proteínas grandes compuestas por cuatro dominios homólogos. Cada dominio contiene seis segmentos que se extienden transmembrana α helicoidales. Actualmente, hay nueve miembros conocidos de la familia de subunidades α de canales de sodio dependientes de voltaje. Los nombres para esta familia incluyen SCN x , SCNA x , y Na v . x (véase la Tabla 1, más adelante). La familia VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na v 1. x (todos excepto SCN6A) y Na v 2. x (SCN6A). La subfamilia Na v 1. x puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y aquellos que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

30 Hay tres miembros del subgrupo de canales de sodio resistentes a TTX. El producto del gen SCN5A (Na v 1.5, H1) se expresa casi exclusivamente en el tejido cardíaco y se ha mostrado que subyace a una variedad de arritmias cardíacas y otros trastornos de la conducción (Liu *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* 3: 173-179 (2003)). Consecuentemente, los bloqueadores de Na v 1.5 han encontrado utilidad clínica en el tratamiento de dichos trastornos (Srivatsa *et al.*, *Curr. Cardiol. Rep.* 4:401-410 (2002)). El resto de los canales de sodio resistentes a TTX, Na v 1.8 (SCN10A, PN3, SNS) y Na v 1.9 (SCN11A, NaN, SNS2) se expresan en el sistema nervioso periférico y muestran una expresión preferente en neuronas nociceptivas primarias. Las variantes genéticas humanas de estos canales no se han asociado con ningún trastorno clínico hereditario. Sin embargo, la expresión aberrante de Na v 1.8 se ha encontrado en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple (MS) humana y también en un modelo de roedor de MS (Black *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 11598-115602 (2000)). La evidencia de la implicación en la nocicepción es tanto asociativa (expresión preferente en neuronas nociceptivas) como directa (inactivación genética). Los ratones sin Na v 1.8 presentaron un comportamiento nociceptivo típico en respuesta a estimulación nociva aguda pero tuvieron déficits significativos en dolor referido e hiperalgesia (Laird *et al.*, *J. Neurosci.* 22:8352-8356 (2002)).

Tabla 1

Familia de genes de los canales de sodio dependientes de voltaje

Tipo	Símbolo del Gen	Distribución Tisular	TTX CI_{50} (nM)	Asociación con Enfermedad	Indicaciones
Na v 1.1	SCN1A	SNC/SNP	10	Epilepsia	Dolor, convulsiones, neurodegeneración
Na v 1.2	SCN2A	SNC	10	Epilepsia	Epilepsia, neurodegeneración
Na v 1.3	SCN3A	SNC	15	-	Dolor

Na _v 1.4	SCN4A	Músculo esquelético	25	Miotonía	Miotonía
Na _v 1.5	SCN5A	Músculo cardiaco	2.000	Arritmia	Arritmia
Na _v 1.6	SCN8A	SNC/SNP	6	-	Dolor, trastornos del movimiento
Na _v 1.7	SCN9A	SNP	25	Eritermalgia	Dolor
Na _v 1.8	SCN10A	SNP	50.000	-	Dolor
Na _v 1.9	SCN11A	SNP	1.000	-	Dolor

5 El VGSC Na_v1.7 (PNI, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferentemente en neuronas simpáticas periféricas y sensoriales. El gen SCN9A se ha clonado de varias especies, incluyendo ser humano, rata, y conejo y muestra ~90% de identidad de aminoácidos entre los genes humano y de rata (Toledo-Aral *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 1527-1532 (1997)).

10 Un conjunto de evidencias creciente sugiere que Na_v1.7 juega un papel clave en los distintos estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones dio lugar a un incremento en los umbrales de dolor mecánico y térmico y reducción o supresión de respuestas de dolor inflamatorio (Nassar *et al.*, *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 101: 12706-12711 (2004)).

15 Se ha reportado que los agentes que bloquean los canales de sodio son efectivos en el tratamiento de varios estados patológicos, y han encontrado un uso particular como anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y bupivacaína, y en el tratamiento de arritmias cardíacas, por ejemplo, propafenona y amiodarona, y epilepsia, por ejemplo, lamotrigina, fenitoína y carbamazepina (véase Clare *et al.*, *Drug Discovery Today* 5:506-510 (2000); Lai *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44:371-397 (2004); Anger *et al.*, *J. Med. Chem.* 44: 115-137 (2001), y Catterall, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Se cree que cada uno de estos agentes actúa interfiriendo con el influjo rápido de iones sodio.

20 Se ha mostrado que otros bloqueadores de los canales de sodio tales como BW619C89 y lifarizina son neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal (Graham *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115: 1425-1432 (1995)). También se ha reportado que los agentes bloqueadores de los canales de sodio pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, incluyendo agudo, crónico, inflamatorio, neuropático, y otros tipos de dolor tales como dolor rectal, ocular, y submandibular asociados típicamente con trastorno de dolor extremo paroxístico; véase, por ejemplo, Kyle e Ilyin, *J. Med. Chem.* 50:2583-2588 (2007); Wood *et al.*, *J. Neurobiol* 61:55-71 (2004); Baker *et al.*, *TRENDS in Pharmacological Sciences* 22:27-31 (2001); y Lai *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 13:291-297 (2003); el tratamiento de trastornos neurológicos tales como epilepsia, convulsiones, epilepsia con convulsiones febriles, epilepsia con convulsiones infantiles neonatales familiares benignas, trastornos de dolor heredados, por ejemplo, eritermalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, migraña hemipléjica familiar, y trastorno del movimiento; y el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos tales como autismo, atrofia cerebelar, ataxia, y retraso mental; véase, por ejemplo, Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7: 144-158 (2008) y Meisler y Kearney, *J. Clin. Invest.* 775:2010-2017 (2005). Además de los usos clínicos mencionados anteriormente, carbamazepina, lidocaína y fenitoína se usan para tratar el dolor neuropático, tal como de neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño nervioso (Taylor y Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)). Además, tomando como base varias similitudes entre el dolor crónico y el tinnitus, (Moller, *Am. J. Otol.* 18:577-585 (1997); Tonndorf, *Hear. Res.* 28:271-275 (1987)) se ha propuesto que el tinnitus debe verse como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, *et al.*, *TiP.* 20: 12-18 (1999)). De hecho, se ha mostrado que la lidocaína y carbamazepina son eficaces para tratar el tinnitus (Majumdar, B. *et al.*, *Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983); Donaldson, *Laryngol. Otol.* 95:947-951 (1981)).

40 Los documentos siguientes se citaron durante los procedimientos de examen en la EPO: EP 1 481 965 A1 se refiere a nuevos derivados de aminoácidos aromáticos y a una composición farmacéutica que contiene dichos derivado como un ingrediente activo; WO 2007/050348 A2 se refiere a compuestos que tienen la estructura útil como inhibidores de los canales de potasio para tratar arritmias cardíacas, y semejantes; WO 2005 070916 A1 se refiere a compuestos tiofeno y furano y a sus sales farmacéuticamente aceptables, y se refiere además a su uso para tratar esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia del tipo Alzheimer, deterioro cognitivo suave, o depresión; US 2008/187575 A1 se refiere a derivados de pirimidina, métodos para su síntesis, y el uso de dichos derivados de pirimidina como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la proliferación celular, cáncer, leucemia, disfunción eréctil, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplantes, enfermedades

- inmunológicas, enfermedades neuroinmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas incluyendo infecciones oportunistas, enfermedades de priones y/o neurodegeneración; WO 2010/030967 A1 se refiere a 4-ariloxiquinolin-2(1H)-onas como inhibidores de mtor quinasa y PI3 quinasa, y a su uso como agentes anticancerosos; US 2004/054186 A1 se refiere a compuestos cíclicos y sales de éstos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de trastornos asociados con proteína tirosina quinasa tales como trastornos inmunológicos y oncológicos; WO 2009/140517 A1 se refiere a compuestos y composiciones para tratar lesiones causadas por exposición a agentes de guerra química; EP 1 402 900 A1 se refiere a un agente para la profilaxis o tratamiento de dolor o un agente para la supresión de activación o inhibición de la formación de osteoclasto, que contiene un inhibidor de p38 MAP quinasa y/ un inhibidor de la producción de TNF- α ; US 2003/236256 A1 se refiere a un método para proteger plantas frente al ataque o infestación por organismos fitopatogénicos, tales como nematodos o especialmente microorganismos, preferiblemente hongos, bacterias y virus, o combinaciones de dos o más de estos organismos, aplicando al menos un compuesto de la fórmula (I); US 6 979 686 B1 se refiere a una clase de derivados de pirazol para uso en el tratamiento de trastornos mediados por la quinasa p38; WO 2011/019780 A1 se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y enantiómeros, y diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, de éstos, que son útiles como moduladores de quinasa, incluyendo modulación de Btk; WO 2006/119390 A1 se refiere a compuestos de las fórmulas I-A a I-D útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje; WO 2009/049181 A1 se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje; y Bin Shao et al. en *J. Med. Chem.* Vol. 47, No. 17, p. 4277-4285.
- 20 Muchos pacientes con trastornos bien de dolor agudo o crónico responden poco a las terapias actuales del dolor, y es común el desarrollo de resistencia o insensibilidad a opiáceos. Además, muchos de los tratamientos actualmente disponibles tienen efectos secundarios indeseables.

A la vista de la eficacia limitada y/o los efectos secundarios inaceptables de los agentes actualmente disponibles, existe una necesidad acuciante de analgésicos más efectivos y seguros que funcionen bloqueando los canales de sodio.

Resumen breve de la invención

La presente descripción está relacionada con el uso de compuestos de piridina sustituida representados por las Fórmulas I-XVI, más adelante, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, como bloqueadores de los canales de sodio (Na^+). En particular, la presente invención se refiere a compuestos de las reivindicaciones 1 a 10 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de éstos (referidos colectivamente en la presente memoria como "Compuestos de la Invención"), y al uso de éstos como bloqueadores de los canales de sodio (Na^+).

La presente invención también está relacionada con el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales mediante la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención como se describe en la presente memoria.

35 Algunos compuestos útiles en la presente invención no se han reportado hasta la fecha. Así, un aspecto de la presente descripción está dirigido a compuestos de Fórmula I-XVI, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos. Otro aspecto más de la presente invención está dirigido a compuestos nuevos de las reivindicaciones 1 a 10, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

40 Otro aspecto de la presente descripción está dirigido al uso de los compuestos nuevos de las Fórmulas I-XVI, y a sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, como bloqueadores de los canales de sodio. Otro aspecto más de la presente invención está dirigido al uso de los compuestos nuevos de las reivindicaciones 1 a 10, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, como bloqueadores de los canales de sodio.

45 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la Invención para uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye pero no está limitado a, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico) en el que el tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento. Específicamente, la presente invención proporciona un Compuesto de la Invención para uso en el tratamiento preventivo o paliativo del dolor mediante la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

50 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la Invención para uso en el tratamiento de ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastornos de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardiaca, o proporcionar anestesia local, en el que el tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Un aspecto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para tratar un trastorno que responde al bloqueo de los canales del ión sodio, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la Invención para uso en el tratamiento del dolor en un mamífero, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye pero no está limitado a, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

10 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la Invención para uso en el tratamiento de ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

15 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar Compuestos de la Invención radiomarcados y el uso de dichos compuestos como radioligandos en cualquier ensayo de unión competitiva y metodologías de cribado seleccionados apropiadamente. Así, la presente invención proporciona además un método para cribar un compuesto candidato para su capacidad de unirse a un canal de sodio o subunidad del canal de sodio usando un Compuesto de la Invención radiomarcado. En determinadas realizaciones, el compuesto se radiomarca con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C . Este ensayo de unión competitiva puede llevarse a cabo usando cualquier metodología seleccionada apropiadamente. En una realización, el método de cribado comprende: i) introducir una concentración fijada del compuesto radiomarcado en una preparación in vitro que comprende un canal de sodio, subunidad o fragmento soluble o asociado a membrana en condiciones que permitan que el compuesto radiomarcado se una al canal, subunidad o fragmento, respectivamente, para formar un conjugado; ii) titular el conjugado con un compuesto candidato; y iii) determinar la capacidad del compuesto candidato para desplazar el compuesto radiomarcado de dicho canal, subunidad o fragmento.

20
25

Un aspecto más de la presente invención es proporcionar el uso de un Compuesto de la Invención en la fabricación de un medicamento para tratar dolor en un mamífero. En una realización, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la Invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo o preventivo del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, o dolor quirúrgico.

30 Un aspecto más de la presente invención es proporcionar el uso de un Compuesto de la Invención en la fabricación de un medicamento para tratar ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

35

Las realizaciones y ventajas adicionales de la invención se mostrarán en parte en la descripción siguiente, y fluirán a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se entenderán y conseguirán mediante los elementos y combinaciones resaltados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

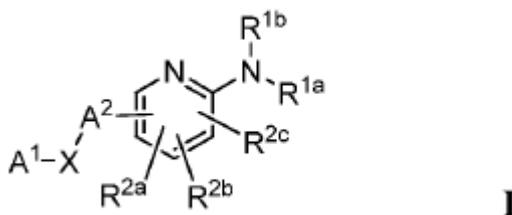
40

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente descripción se basa en el uso de compuestos de Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, como bloqueadores de los canales de Na^+ . A la vista de esta propiedad, los compuestos de Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, son útiles para tratar trastornos que responden al bloqueo de los canales del ión sodio.

45

En una realización, los compuestos útiles en este aspecto de la descripción son compuestos representados por la Fórmula I:



en la que:

A¹ se selecciona del grupo que consiste en:

cicloalquilo sustituido opcionalmente;

heterociclo sustituido opcionalmente;

arilo sustituido opcionalmente; y

5 heteroarilo sustituido opcionalmente;

X se selecciona del grupo que consiste en:

-O-;

-S-;

-SO-;

10 -SO₂-

-(CR³R⁴)_m-;

-NR⁵-;

-SO₂NH-; y

-NHSO₂-

15 en el que:

cada R³ y R⁴, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

hidrógeno;

halo; y

alquilo sustituido opcionalmente; o

20 cada R³ y R⁴ tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido opcionalmente o heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1, 2, ó 3; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido opcionalmente;

A² se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

25 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo sustituido opcionalmente;

(heterociclo)alquilo;

(heteroaril)alquilo;

(amino)alquilo;

(alquilamino)alquilo;

(dialquilamino)alquilo;

(carboxamido)alquilo;

(ciano)alquilo;

5 alcoxialquilo;

hidroxialquilo;

heteroalquilo;

heterociclo sustituido opcionalmente;

-SO₂R⁶; y

10 -COR⁷;

en el que:

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo sustituido opcionalmente;

cicloalquilo sustituido opcionalmente;

15 arilo sustituido opcionalmente;

heteroarilo sustituido opcionalmente;

amino;

alquilamino;

dialquilamino;

20 cicloalquilamino;

heterocicloalquilamino;

heteroarilamino;

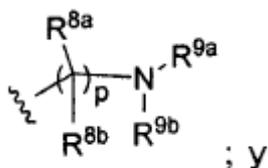
arilamino; y

alquenilo sustituido opcionalmente;

25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

heteroarilo sustituido opcionalmente;

b)



- c) hidroxialquilo;
 en el que:
 p es 0, 1, ó 2;
- 5 cada R^{8a} y R^{8b}, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:
 hidrógeno;
 alquilo sustituido opcionalmente;
 aralquilo;
 (heterociclo)alquilo;
- 10 (heteroaril)alquilo;
 (amino)alquilo;
 (alquilamino)alquilo;
 (dialquilamino)alquilo;
 (carboxamido)alquilo;
- 15 (ciano)alquilo;
 alcoxialquilo;
 hidroxialquilo;
 cicloalquilo sustituido opcionalmente;
 arilo sustituido opcionalmente;
- 20 heterociclo sustituido opcionalmente; y
 heteroarilo sustituido opcionalmente;
 R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en:
 hidrógeno;
 alquilo sustituido opcionalmente;
- 25 -COR¹⁰;
 -SO₂R¹¹; y

-R²⁵;

en el que:

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo sustituido opcionalmente;

5 aralquilo;

(heterociclo)alquilo;

(heteroaril)alquilo;

(amino)alquilo;

(alquilamino)alquilo;

10 (dialquilamino)alquilo;

(carboxamido)alquilo;

(ciano)alquilo;

alcoxialquilo;

hidroxialquilo;

15 heteroalquilo;

cicloalquilo sustituido opcionalmente;

arilo sustituido opcionalmente;

heterociclo sustituido opcionalmente;

heteroarilo sustituido opcionalmente;

20 amino;

alquilamino;

dialquilamino;

cicloalquilamino;

heterocicloalquilamino;

25 heteroarilamino;

arilamino;

alcoxi; y

haloalquilo

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo sustituido opcionalmente;

aralquilo;

(heterociclo)alquilo;

5 (heteroaril)alquilo;

(amino)alquilo;

(alquilamino)alquilo;

(dialquilamino)alquilo;

(carboxamido)alquilo;

10 (ciano)alquilo;

alcoxialquilo;

hidroxialquilo;

heteroalquilo;

cicloalquilo sustituido opcionalmente;

15 arilo sustituido opcionalmente;

heterociclo sustituido opcionalmente;

heteroarilo sustituido opcionalmente;

amino;

alquilamino;

20 dialquilamino;

cicloalquilamino;

heterocicloalquilamino;

heteroarilamino; y

arilamino;

25 R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido opcionalmente; o R^{9a} y R^{9b} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros;

R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo sustituido opcionalmente;

(heterociclo)alquilo;

(heteroaril)alquilo;

(amino)alquilo;

5 (alquilamino)alquilo;

(dialquilamino)alquilo;

(carboxamido)alquilo;

(ciano)alquilo;

alcoxialquilo; y

10 hidroxialquilo; o

R^{1a} y R^{1b} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros;

R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

hidrógeno;

15 halo;

nitro;

ciano;

hidroxi;

amino;

20 alquilamino;

dialquilamino;

haloalquilo;

hidroxialquilo;

alcoxi;

25 haloalcoxi;

ariloxi;

aralquiloxi;

alquiltio;

carboxamido;

sulfonamido;

alquilcarbonilo;

arilcarbonilo;

alquilsulfonilo;

5 arilsulfonilo;

ureido;

guanidino;

carboxi;

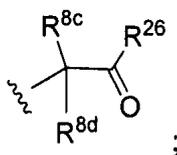
carboxialquilo;

10 alquilo sustituido opcionalmente,

(amino)alquilo; y

(diamino)alquilo; y

R²⁵ es:



15 R^{8c} y R^{8d}, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo sustituido opcionalmente;

aralquilo;

(heterociclo)alquilo;

20 (heteroaril)alquilo;

(amino)alquilo;

(alquilamino)alquilo;

(dialquilamino)alquilo;

(carboxamido)alquilo;

25 (ciano)alquilo;

alcoxialquilo;

hidroxialquilo;

cicloalquilo sustituido opcionalmente;

arilo sustituido opcionalmente;

heterociclo sustituido opcionalmente; y

5 heteroarilo sustituido opcionalmente; y

R^{26} se selecciona del grupo que consiste en:

hidroxi;

alcoxi;

amino;

10 alquilamino;

dialquilamino;

hidroxialquilamino;

arilamino; y

cicloalquilamino,

15 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

El grupo A^1-X-A^2 puede ser cualquiera de los cuatro átomos de carbono disponibles del anillo de piridina. En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula I, con la condición de que cuando R^{1a} y R^{1b} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros o cuando R^{1a} es alcoxialquilo, alquilo o alquilaminoalquilo, entonces X se selecciona del grupo que consiste en:

20

-O-;

-S-;

-SO-;

-SO₂-

25 $-(CR^3R^4)_m$;

-SO₂NH-; y

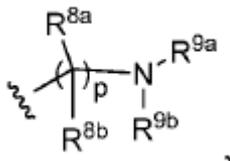
-NHSO₂-

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

30

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula I, con la condición de que cuando A^2 pirrolopiridina y X es $-(CR^3R^4)_m$, entonces m es 1, 2, ó 3, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula I, con la condición de que cuando R^7 es:



y X es $-(CR^3R^4)_m-$, entonces m es 1, 2, ó 3, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

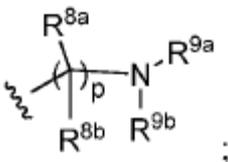
- 5 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula I, con la condición de que cuando R^7 es heteroarilo sustituido opcionalmente, entonces A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula I, en la que:

- 10 R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

heteroarilo sustituido opcionalmente; y

b)



X se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 -O-;
 -S-;
 -SO-;
 -SO₂-
 $-(CR^3R^4)_m-$;

- 20 -NR⁵-; y
 -SO₂NH-; y

R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en:

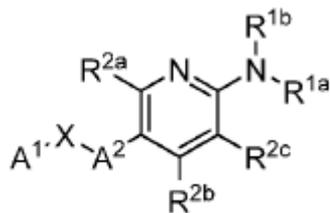
hidrógeno;

alquilo sustituido opcionalmente;

- 25 -COR¹⁰; y
 -SO₂R¹¹,

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

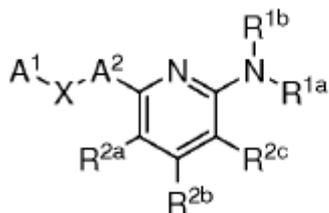
En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula II:



II

- 5 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido en conexión con la Fórmula I.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula III:

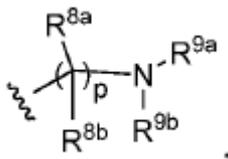


III

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido en conexión con la Fórmula I.

- 10 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-III en los que R^{1a} es $-\text{SO}_2\text{R}^6$, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-III en los que R^{1a} es $-\text{COR}^7$, R^7 es:



- 15 y p es 1, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-III en las que:

R^{1a} es $-\text{COR}^7$;

R^7 es hidroxialquilo; y

- 20 X se selecciona del grupo que consiste en:

-O-;

-S-;

-SO-;

-SO₂-

-(CR³R⁴)_m-; y

-NR⁵-,

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

- 5 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-III en las que:

R^{1a} es -COR⁷;

R⁷ un dihidroxialquilo C₂₋₄; y

X se selecciona del grupo que consiste en:

10 -O-;

-S-;

-SO-;

-SO₂-

-(CR³R⁴)_m-; y

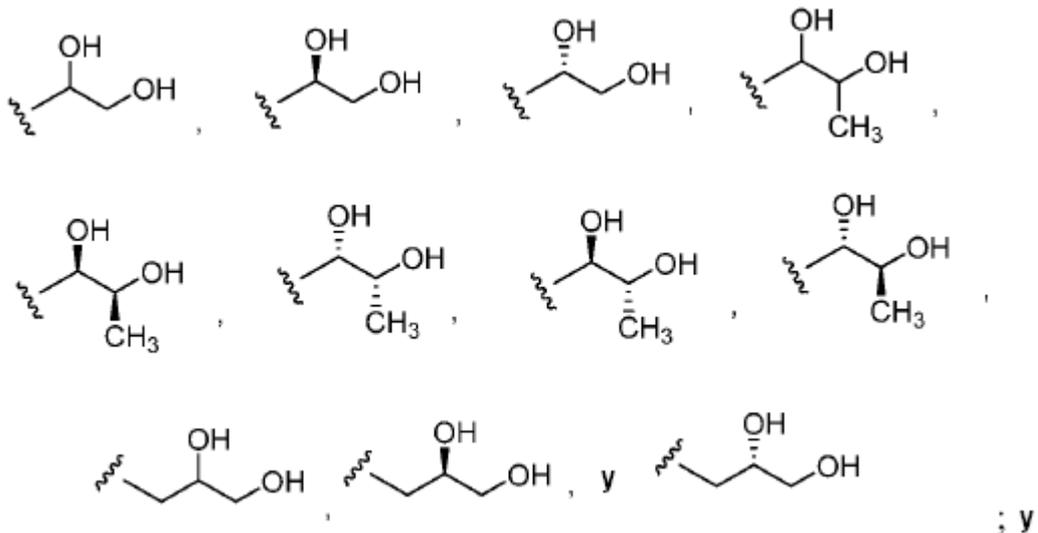
15 -NR⁵-,

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-III en las que:

R^{1a} es -COR⁷;

20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



X se selecciona del grupo que consiste en:

-O-;

-S-;

-SO-;

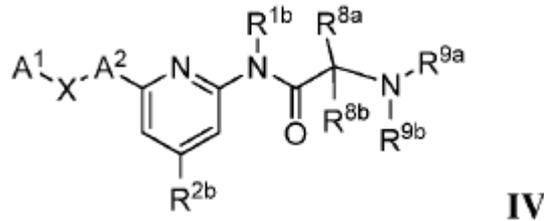
5 -SO₂-

-(CR³R⁴)_m-; y

-NR⁵-,

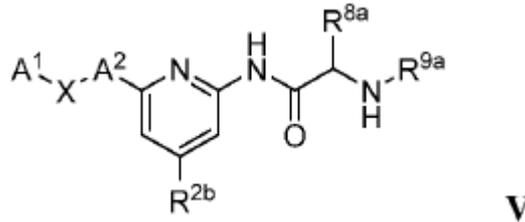
y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **IV**:



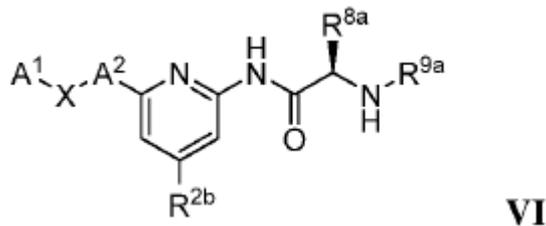
y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{1b}, R^{2b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}, R^{9b}, A¹, A², y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **V**:



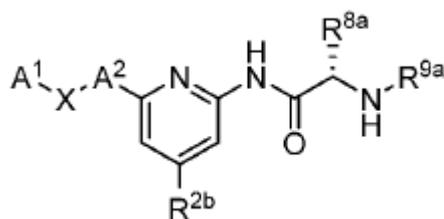
y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b}, R^{8a}, R^{9a}, A¹, A², y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **VI**:



y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b}, R^{8a}, R^{9a}, A¹, A², y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **VII**:

**VII**

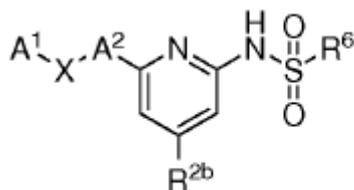
y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^{8a} , R^{9a} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

5 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-VII** en las que R^{9a} es $-\text{COR}^{10}$, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos. En una realización, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, y (amino)alquilo.

10 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-VII** en las que R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo, (carboxamido)alquilo, aralquilo, y (heteroaril)alquilo, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

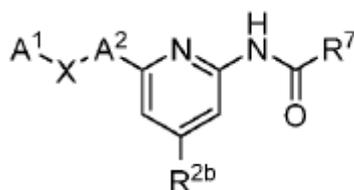
En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-VII** en las que R^{9a} es $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos. En una realización, R^{11} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **VIII**:

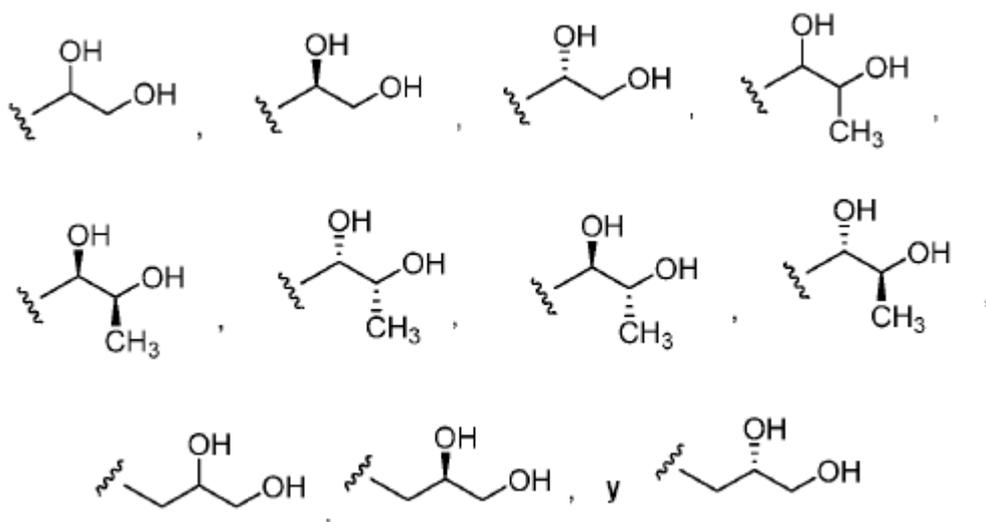
**VIII**

15 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^6 , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I. En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, alqueno sustituido opcionalmente, amino, y (amino)alquilo.

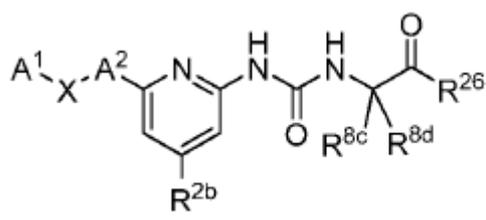
20 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **IX**:

**IX**

25 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , A^1 , y A^2 son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I, R^7 es hidroxialquilo, y X se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{SO}-$; $-\text{SO}_2-$; $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$; y $-\text{NR}^5-$. En una realización, R^7 es monohidroxialquilo. En una realización, R^7 es un dihidroxialquilo. En una realización, R^7 es un dihidroxialquilo C_{2-4} . En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

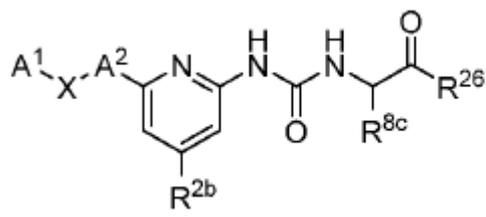


En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula X:



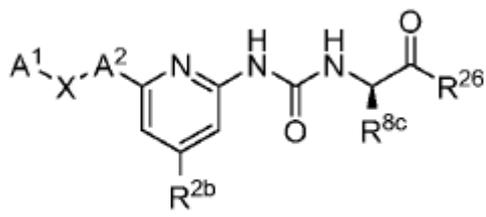
5 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{26} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I. En una realización, R^{26} es hidroxí. En una realización, R^{26} es alcoxi. En una realización, R^{26} es amino.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula XI:



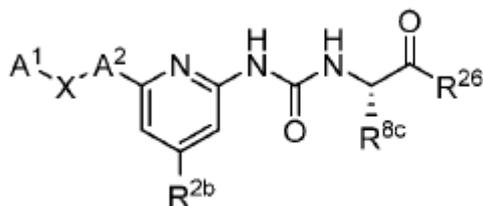
10 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^{8c} , R^{26} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I. En una realización, R^{26} es hidroxí. En una realización, R^{26} es alcoxi. En una realización, R^{26} es amino.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula XII:



15 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^{8c} , R^{26} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I. En una realización, R^{26} es hidroxí. En una realización, R^{26} es alcoxi. En una realización, R^{26} es amino.

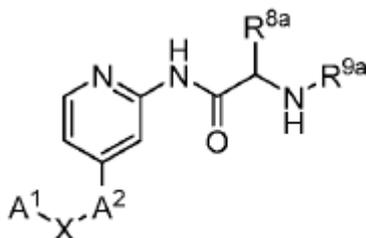
En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **XIII**:

**XIII**

5 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{2b} , R^{8c} , R^{26} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I. En una realización, R^{26} es hidroxilo. En una realización, R^{26} es alcoxi. En una realización, R^{26} es amino.

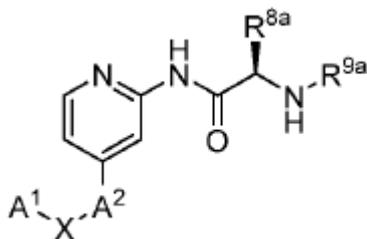
En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas **X**-**XIII**, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en las que R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (heterociclo)alquilo, (heteroaril)alquilo, y (carboxamido)alquilo, y R^{26} es amino.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **XIV**:

**XIV**

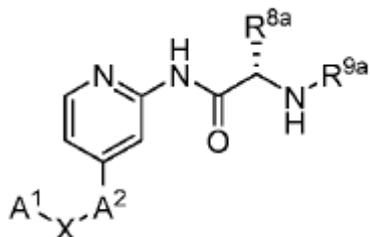
10 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{8a} , R^{9a} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **XV**:

**XV**

15 y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{8a} , R^{9a} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula **XVI**:

**XVI**

y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, en la que R^{8a} , R^{9a} , A^1 , A^2 , y X son como se han definido anteriormente en conexión con la Fórmula I.

5 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **XIV-XVI** en las que R^{9a} es $-\text{COR}^{10}$, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos. En una realización, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 , arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, y (amino)alquilo.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **XIV-XVI** en las que R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo, (carboxamido)alquilo, aralquilo, y (heteroaril)alquilo, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

10 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que X es $-\text{O}-$, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que A^2 es fenilo sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

15 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxialquilo, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

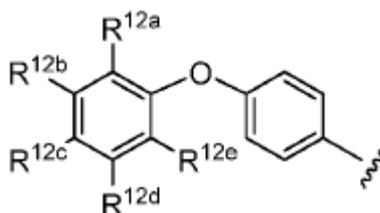
En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, por ejemplo, cloro, alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

20 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; X es $-\text{O}-$; y A^2 es fenilo sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

25 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido opcionalmente; 2-piridilo sustituido opcionalmente (es decir, piridin-2-ilo); 3-piridilo sustituido opcionalmente (es decir, piridin-3-ilo); y 4-piridilo sustituido opcionalmente (es decir, piridin-4-ilo), y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

30 En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que los sustituyentes opcionales del grupo A^1 se seleccionan del grupo que consiste en halo, ciano, haloalquilo, y alquilo C_{1-4} , y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

Los Compuestos de la Invención son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XVI** en las que A^1 - X - A^2 -es:



en la que:

35 R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , y R^{12e} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

hidrógeno;

halo;

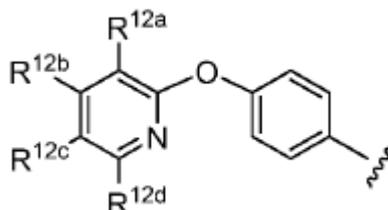
- nitro;
- ciano;
- hidroxi;
- amino;
- 5 alquilamino;
- dialquilamino;
- haloalquilo;
- hidroxialquilo;
- alcoxi;
- 10 haloalcoxi;
- ariloxi;
- aralquiloxi;
- alquiltio;
- carboxamido;
- 15 sulfonamido;
- alquilcarbonilo;
- arilcarbonilo;
- alquilsulfonilo;
- arilsulfonilo;
- 20 ureido;
- guanidino;
- carboxi;
- carboxialquilo;
- alquilo;
- 25 cicloalquilo sustituido opcionalmente;
- alquenilo sustituido opcionalmente;
- alquinilo sustituido opcionalmente;
- arilo sustituido opcionalmente;

heteroarilo sustituido opcionalmente; y

heterociclo sustituido opcionalmente; o

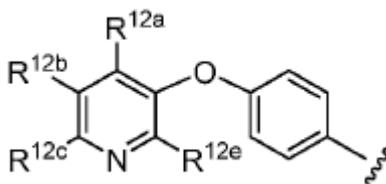
- 5 R^{12a} y R^{12b} , o R^{12b} y R^{12c} , o R^{12c} y R^{12d} , o R^{12d} y R^{12e} , tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterociclo sustituido opcionalmente de 5 ó 6 miembros, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-XVI, en las que A^1 -X- A^2 - es:



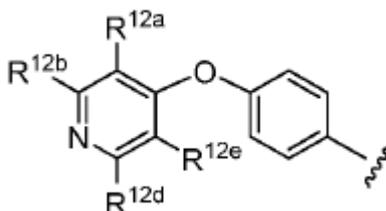
- 10 en la que R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , y R^{12d} son como se han definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-XVI, en las que A^1 -X- A^2 - es:



- 15 en la que R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , y R^{12e} son como se han definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

En una realización, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-XVI, en las que A^1 -X- A^2 - es:

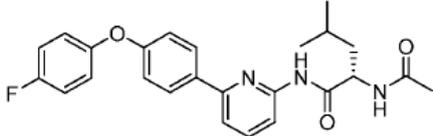
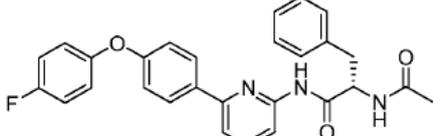
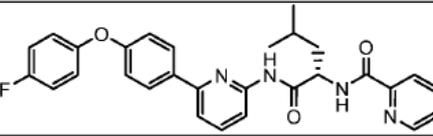
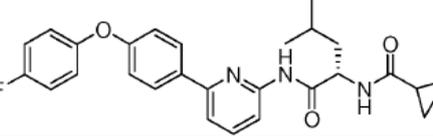
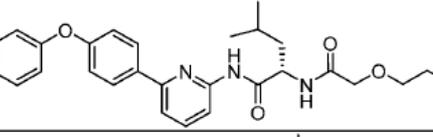
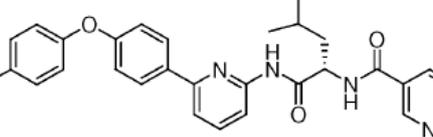
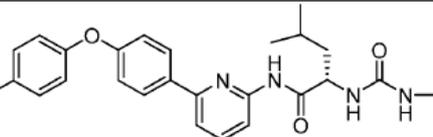
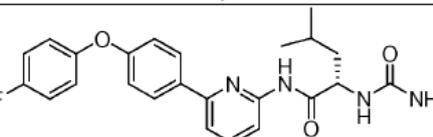
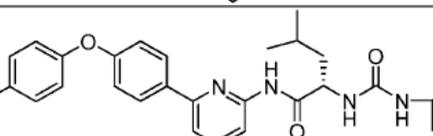
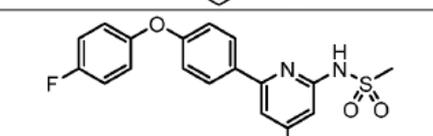
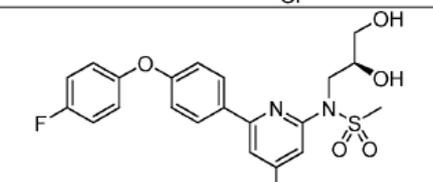


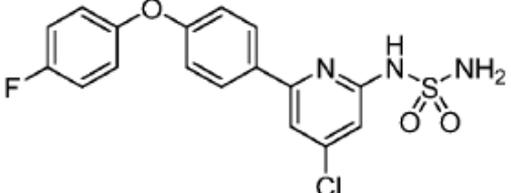
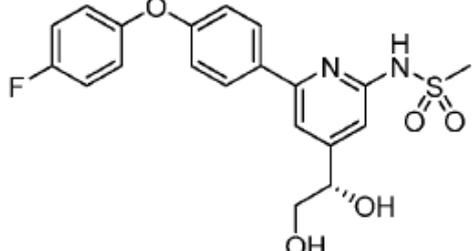
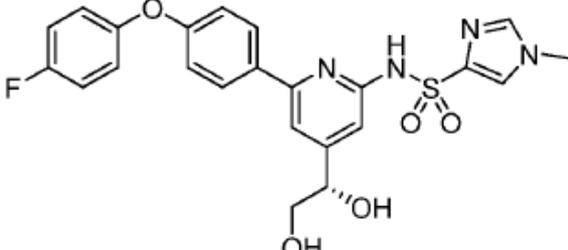
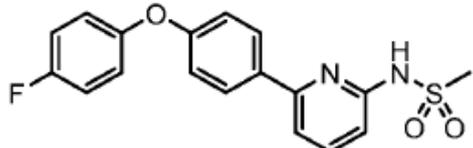
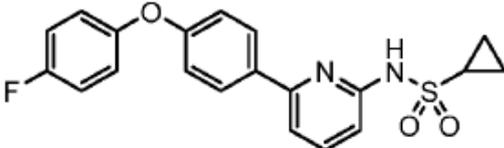
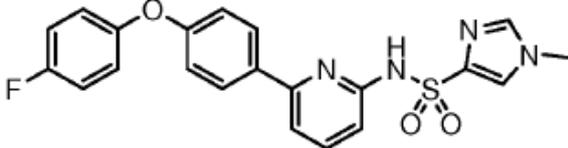
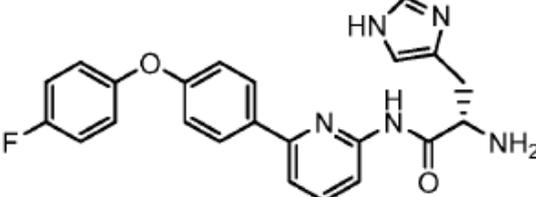
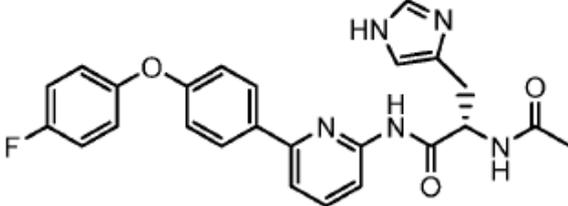
- 20 en la que R^{12a} , R^{12b} , R^{12d} , y R^{12e} son como se han definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos.

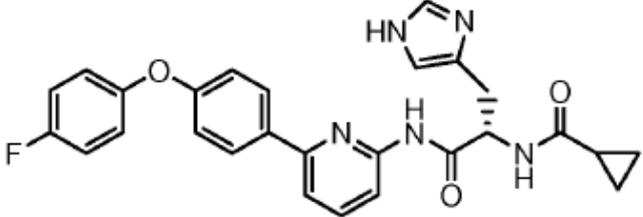
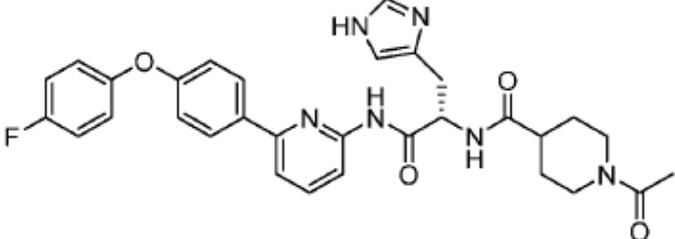
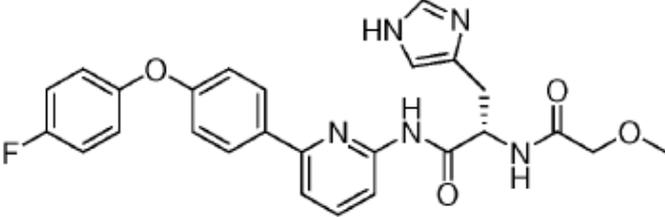
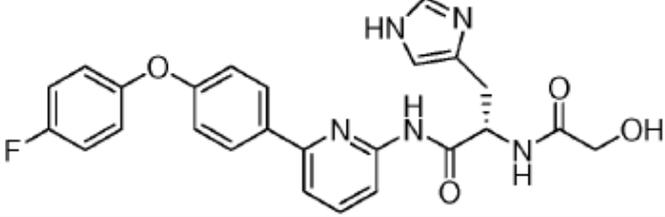
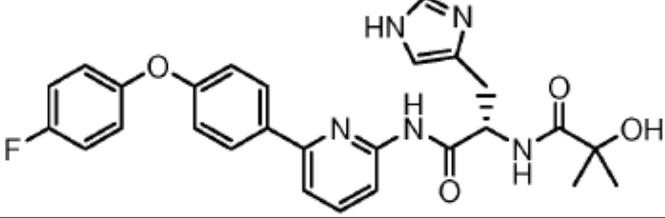
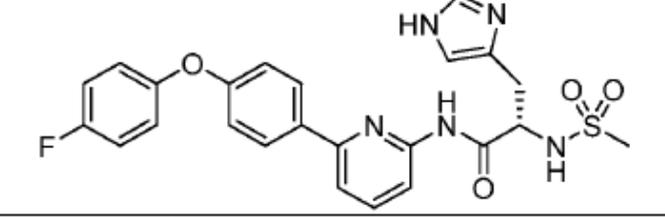
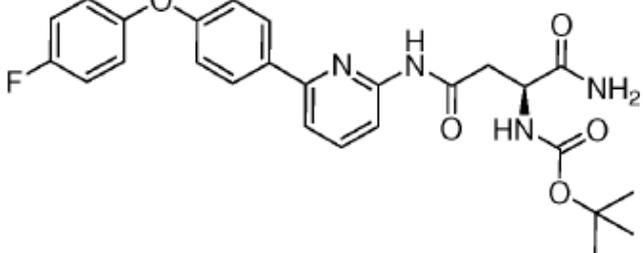
- 25 En una realización, los Compuestos de la Invención son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-XVI en las que R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , y R^{12e} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, haloalquilo, y alquilo C_{1-4} , y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos. En una realización, uno o dos de R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , y R^{12e} son halo, por ejemplo, flúor o cloro, o haloalquilo, por ejemplo, trifluorometilo, y los otros son hidrógeno. En una realización, R^{12c} es halo o haloalquilo.

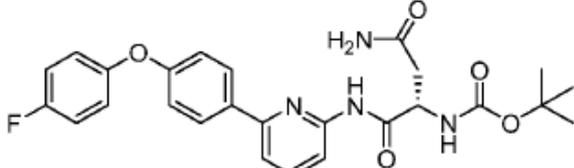
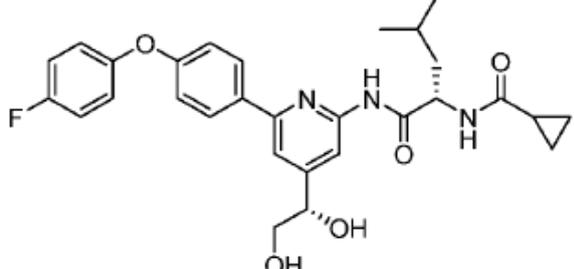
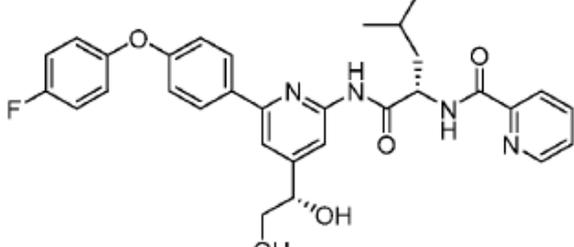
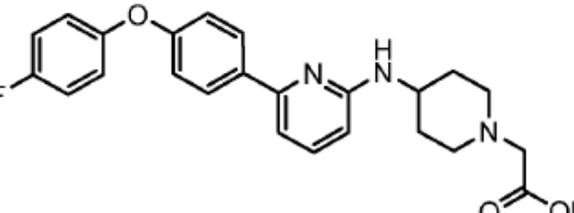
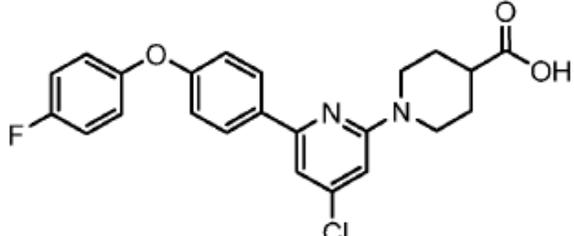
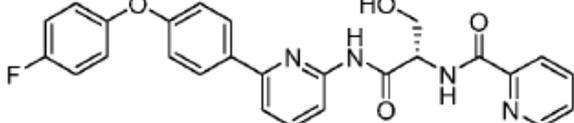
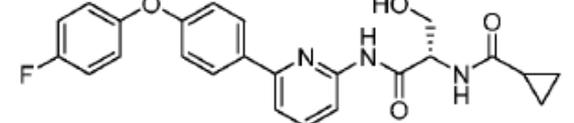
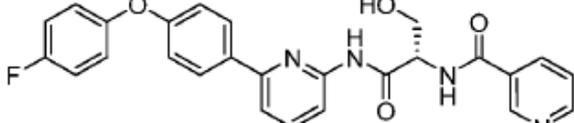
En otra realización, los Compuestos de la Invención incluyen los ejemplos de compuestos de la TABLA 2, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de éstos, con la excepción de los Compuestos No. 94 y 96, que son Compuestos de la Descripción. Los nombres químicos de los ejemplos de compuestos se proporcionan en la TABLA 3.

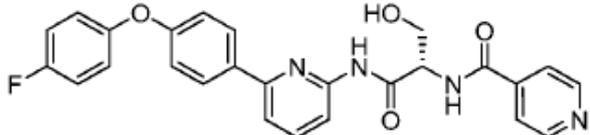
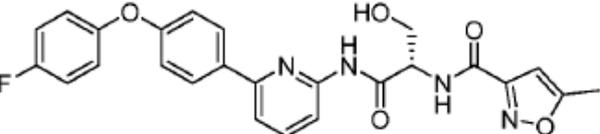
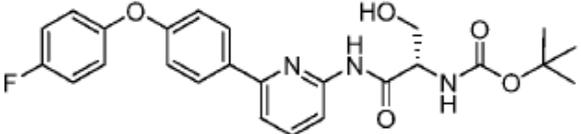
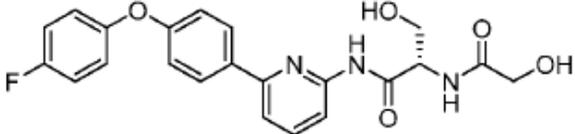
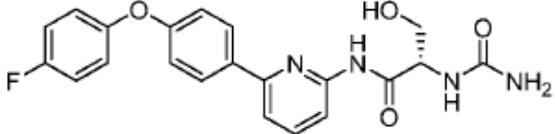
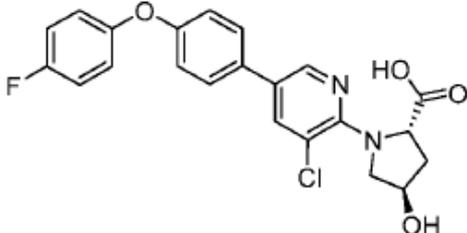
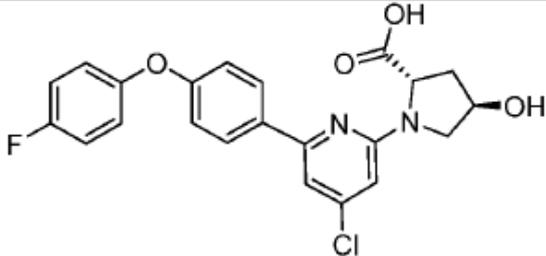
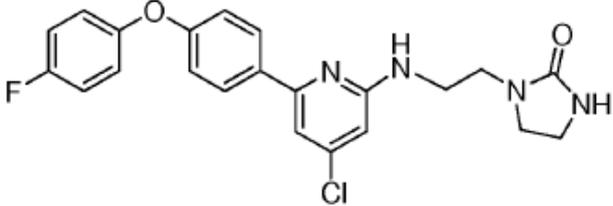
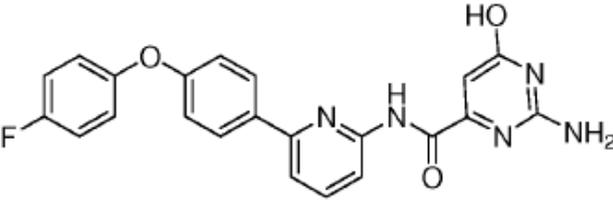
TABLA 2

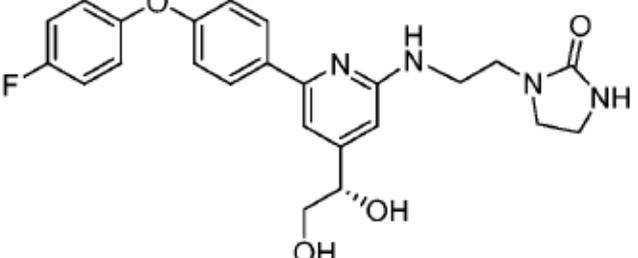
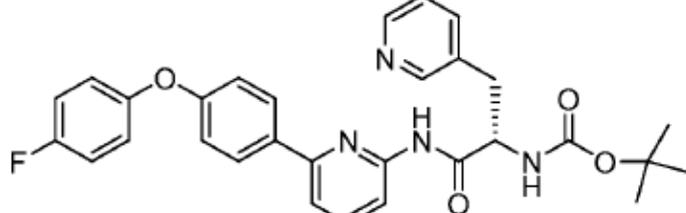
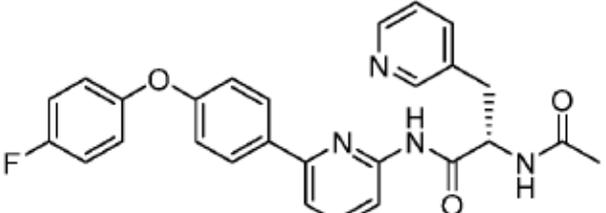
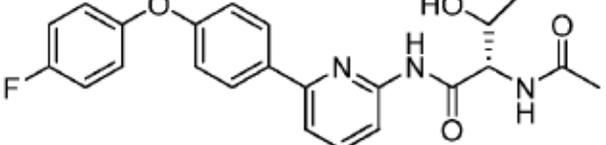
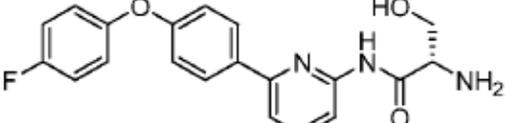
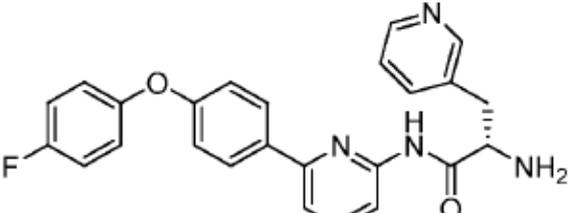
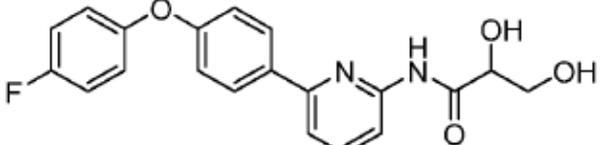
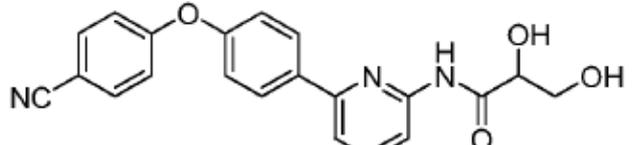
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
3	
4	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
15	
17	

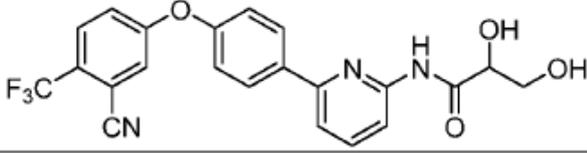
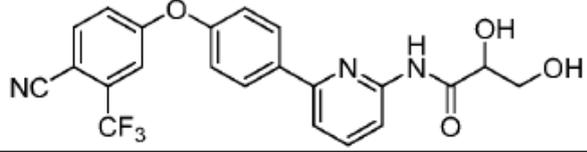
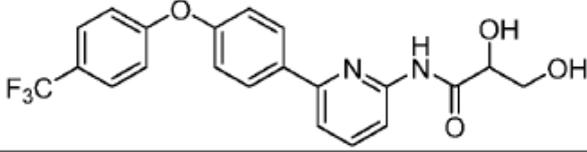
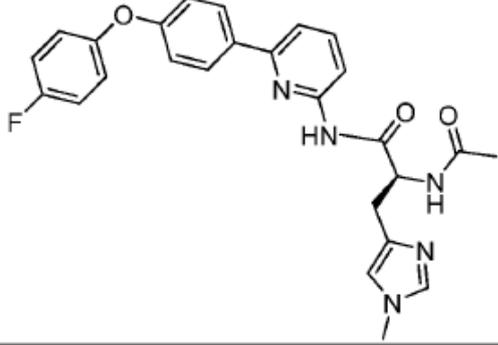
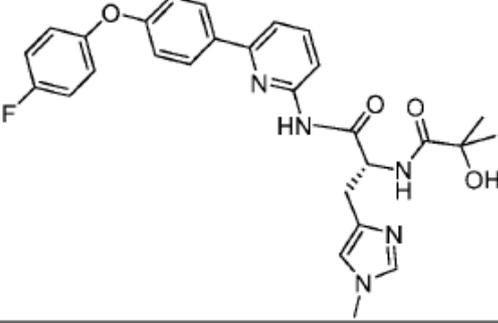
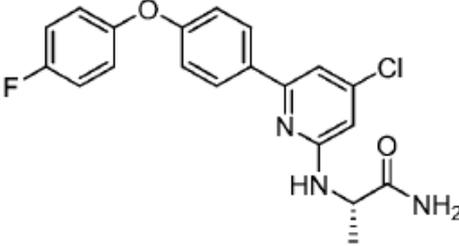
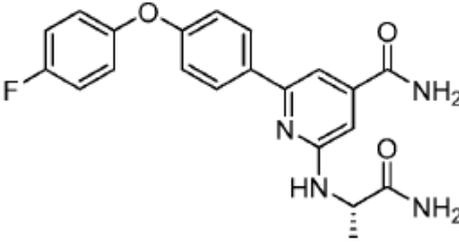
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
18	
24	
26	
27	
28	
29	
31	
32	

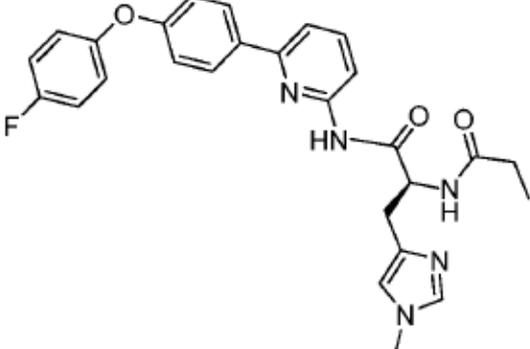
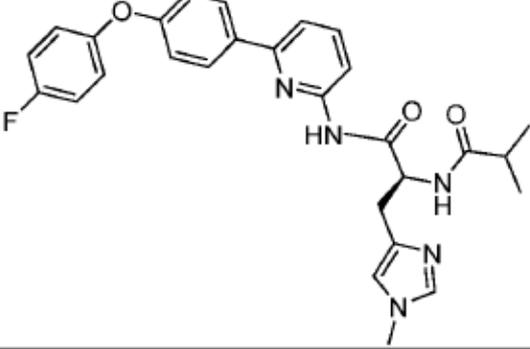
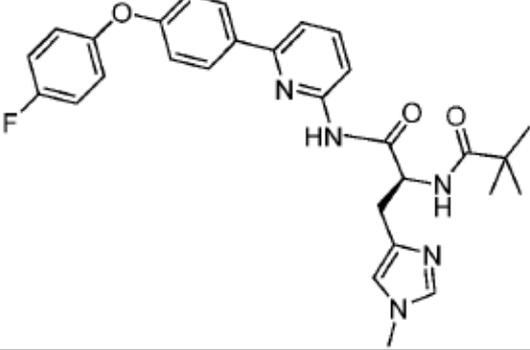
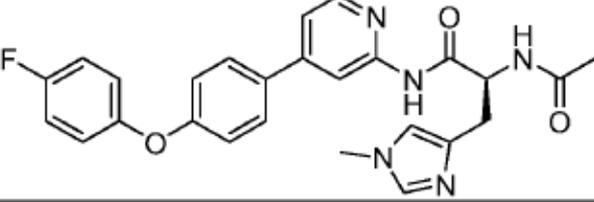
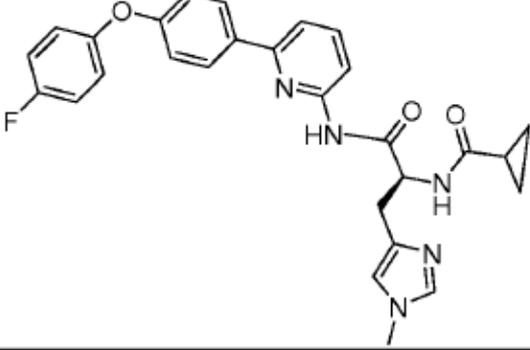
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	
40	

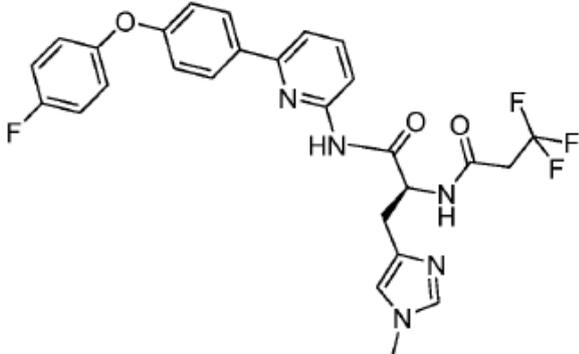
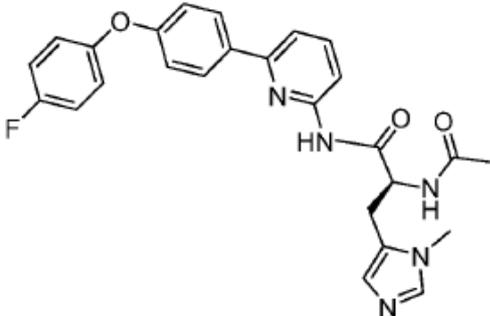
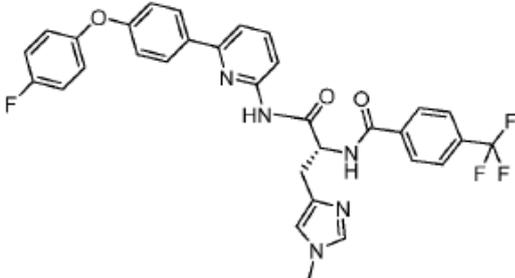
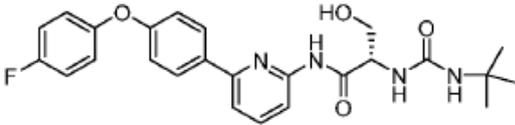
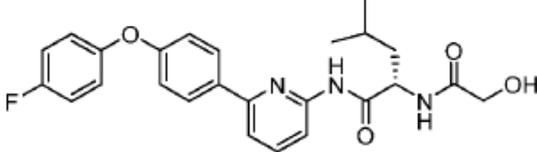
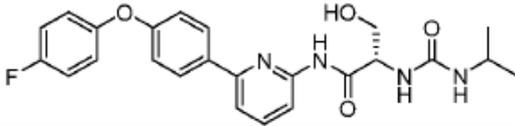
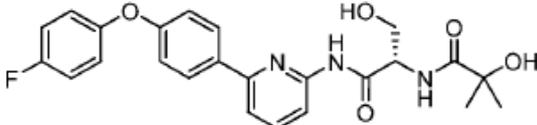
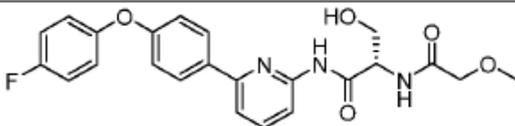
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
41	
44	
45	
50	
53	
54	
55	
56	

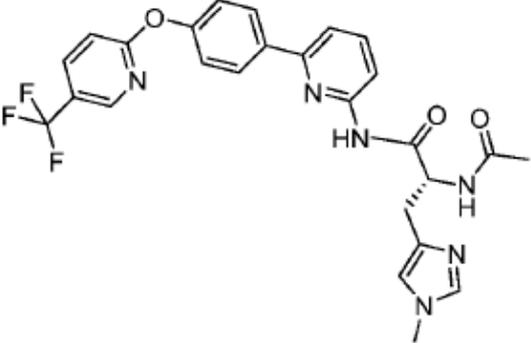
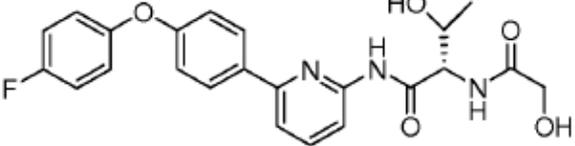
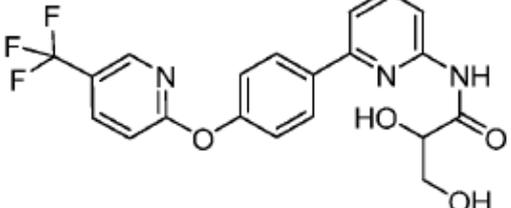
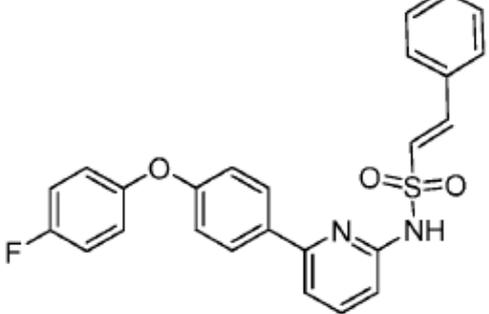
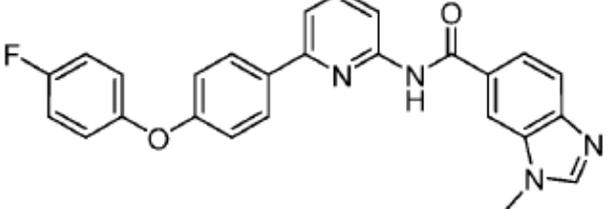
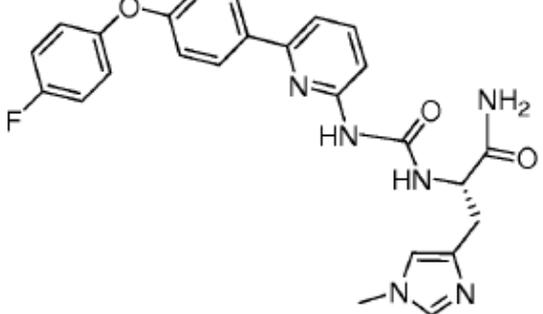
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	

No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
94	
95	
96	
97	
98	
99	

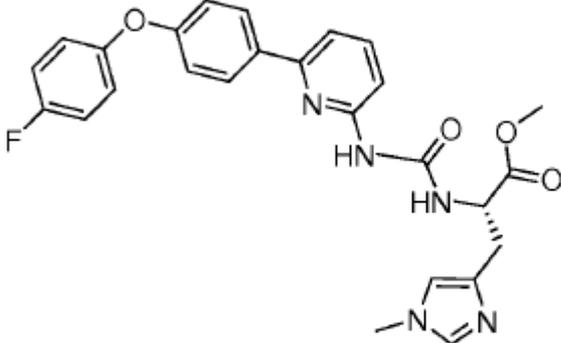
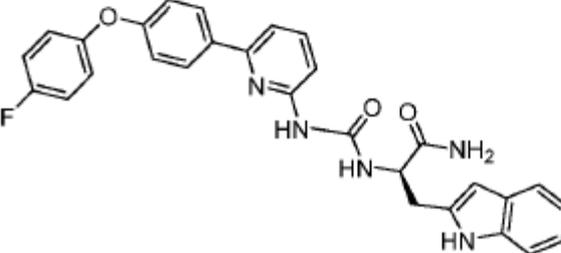
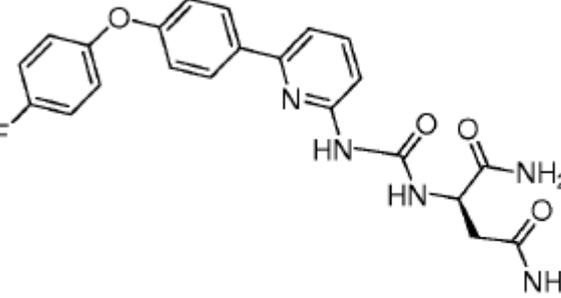
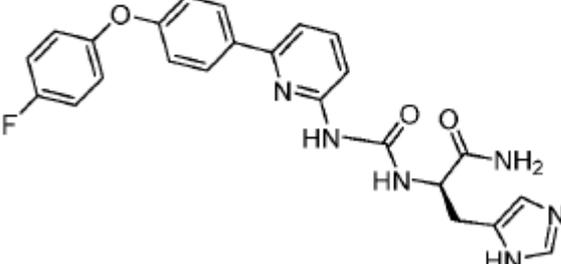
No. de Ejemplo de Compuesto	Estructura
100	
101	
102	
103	

TABLA 3

No. de Ejemplo de Compuesto	Nombre químico
3	(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida
4	(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-fenilpropanamida
7	(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida
8	(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida
9	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-(2-metoxietoxi)acetamido)-4-metilpentanamida
10	(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)nicotinamida
11	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3-isopropilureido)-4-metilpentanamida
12	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metil-2-ureidopentanamida
13	(S)-2-(3-(terc-butil)ureido)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida
15	N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida
17	(S)-N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)metanosulfonamida
18	N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)sulfamida
24	(S)-N-(4-(1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida
26	(S)-N-(4-(1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
27	N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida
28	N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida
29	N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
31	(S)-2-amino-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
32	(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
33	(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida
34	(S)-1-acetil-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)piperidina-4-carboxamida
35	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(2-metoxiacetamido)propanamida
36	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
37	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
38	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)propanamida
40	(S)-terc-butil (1-amino-4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato

No. de Ejemplo de Compuesto	Nombre químico
41	(S)-terc-butil (4-amino-1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato
44	N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida
45	N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida
50	ácido 2-(4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)acético
53	ácido 1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico
54	((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico
55	((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
56	N-((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-nicotinamida
57	N-((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-isonicotinamida
58	((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
59	Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-carbámico
60	(S)-N-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-acetilamino)-propionamida
61	(S)-N-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-2-ureido-propionamida
62	ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico
63	ácido (2S,4R)-1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico
64	1-(2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona
65	2-amino-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-6-hidroxipirimidina-4-carboxamida
66	(S)-1-(2-((4-(1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona
67	Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-piridin-3-il-etil)-carbámico
68	(S)-2-Acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida
69	(S)-2-Acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-butiramida
70	(S)-2-Amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-propionamida
71	(S)-2-Amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida
72	N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida
73	N-(6-(4-(4-cianofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida
74	N-(6-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida
75	N-(6-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida
76	2,3-dihidroxi-N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)propanamida

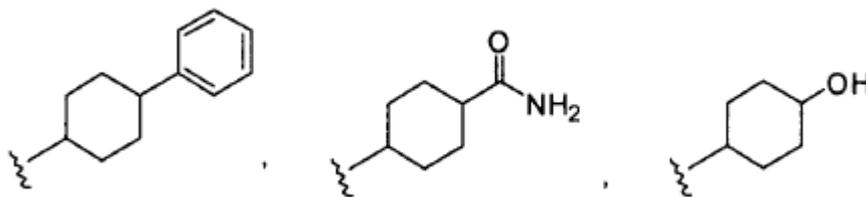
No. de Ejemplo de Compuesto	Nombre químico
77	(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida
78	(R)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida
79	(S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida
80	(S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)isonicotinamida
81	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-propionamidopropanamida
82	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-isobutiramido-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida
83	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-pivalamidopropanamida
84	(S)-2-acetamido-N-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida
85	(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida
86	(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)propanamida
87	(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanamida
88	(R)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida
89	(S)-2-(3-(terc-butil)ureido)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxiopropanamida
90	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-4-metilpentanamida
91	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(3-isopropilureido)propanamida
92	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)propanamida
93	(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-metoxiacetamido)propanamida
94	(R)-2-acetamido-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-N-(6-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piridin-2-il)propanamida
95	(2S,3S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxiacetamido)butanamida
96	2,3-dihidroxi-N-(6-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piridin-2-il)propanamida
97	(E)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-feniletenosulfonamida
98	N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida
99	(S)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida
100	(S)-metil 2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoato
101	(R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-indol-2-il)propanamida
102	(R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)succinamida
103	(R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂) o el número de átomos de carbono designado (es decir, un alquilo C₁ tal como metilo, un alquilo C₂ tal como etilo, un alquilo C₃ tal como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₂₋₄ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₃₋₄ de cadena ramificada. Los grupos alquilo ejemplares no limitativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y semejantes. Los grupos alquilo C₁₋₄ ejemplares no limitativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, e *iso*-butilo.

Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquilo como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes elegidos independientemente de nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, y semejantes. En una realización, el alquilo sustituido opcionalmente está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el alquilo sustituido opcionalmente está sustituido con un sustituyente. Los grupos alquilo sustituidos opcionalmente ejemplares no limitativos incluyen -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh, y semejantes.

Para el propósito de la presente descripción, el término "cicloalquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂) o el número de carbonos designado. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige de un grupo cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige de un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Los grupos cicloalquilo ejemplares no limitativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo, y semejantes.

Para el propósito de la presente descripción, el término "cicloalquilo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el cicloalquilo como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo. En una realización, el cicloalquilo sustituido opcionalmente está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo sustituido opcionalmente está sustituido con un sustituyente. Los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente ejemplares no limitativos incluyen:



Para el propósito de la presente descripción, el término "alqueno" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno, dos o tres enlaces dobles carbono-a-carbono. En una realización, el grupo alqueno se elige de un grupo alqueno C₂₋₆. En otra realización, el grupo alqueno se elige de un grupo alqueno C₂₋₄. Los grupos alqueno ejemplares no limitativos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, *sec*-butenilo, pentenilo, y hexenilo.

Para el propósito de la presente descripción, el término "alqueno sustituido opcionalmente" tal y como se usa en la presente memoria en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alqueno como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, o heterociclo.

Para el propósito de la presente descripción, el término "alquino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a tres triples enlaces carbono-a-carbono. En una realización, el alquino tiene un triple enlace carbono-a-carbono. En una realización, el

grupo alquinilo se elige de un grupo alquinilo C₂₋₆. En otra realización, el grupo alquinilo se elige de un grupo alquinilo C₂₋₄. Los grupos alquinilo ejemplares no limitativos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo, y hexinilo.

5 Para el propósito de la presente descripción, el término "alquinilo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en la presente memoria en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquinilo como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, o heterociclo.

10 Para el propósito de la presente descripción, el término "haloalquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. En una realización, el grupo alquilo está sustituido con uno, dos, o tres átomos de flúor y/o cloro. En otra realización, el grupo haloalquilo se elige de un grupo haloalquilo C₁₋₄. Los grupos haloalquilo ejemplares no limitativos incluyen grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 15 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y triclorometilo.

Para el propósito de la presente descripción, el término "hidroxialquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, o tres, grupos hidroxilo. En una realización, el hidroxialquilo es un monohidroxialquilo, es decir, sustituido con exactamente un grupo hidroxilo. En otra realización, el hidroxialquilo es un dihidroxialquilo, es decir, sustituido con exactamente dos grupos hidroxilo. En otra realización, el grupo hidroxialquilo se elige de un grupo hidroxialquilo C₁₋₄. En otra realización, el grupo hidroxialquilo se elige de un grupo hidroxialquilo C₂₋₄. Los grupos hidroxialquilo ejemplares no limitativos incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, tales como 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

25 Para el propósito de la presente descripción, el término "alcoxi" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alqueno sustituido opcionalmente o alquinilo sustituido opcionalmente unido a un átomo de oxígeno terminal. En una realización, el grupo alcoxi se elige de un grupo alcoxi C₁₋₄. En otra realización, el grupo alcoxi se elige de un alquilo C₁₋₄ unido a un átomo de oxígeno terminal, por ejemplo, metoxi, etoxi, y *tert*-butoxi.

30 Para el propósito de la presente descripción, el término "alquiltio" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un átomo de azufre sustituido con un grupo alquilo sustituido opcionalmente. En una realización, el grupo alquiltio se elige de un grupo alquiltio C₁₋₄. Los grupos alquiltio ejemplares no limitativos incluyen -SCH₃, y -SCH₂CH₃.

35 Para el propósito de la presente descripción, el término "alcoxialquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente. Los grupos alcoxialquilo ejemplares no limitativos incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, *tert*-butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, y pentiloximetilo.

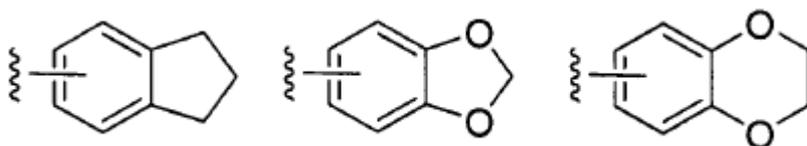
40 Para el propósito de la presente descripción, el término "heteroalquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos, que pueden ser el mismo o diferente, seleccionados de O, N, o S, en el que: 1) el o los átomos de nitrógeno y el o los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; y/o 2) el o los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los heteroátomos pueden estar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula. En una realización, el grupo heteroalquilo contiene dos átomos de oxígeno. Los grupos heteroalquilo ejemplares no limitativos incluyen -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂, -OCH₂CH₂NH₂, y -NHCH₂CH₂N(H)CH₃.

50 Para el propósito de la presente descripción, el término "haloalcoxi" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Los grupos haloalcoxi ejemplares no limitativos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

55 Para el propósito de la presente descripción, el término "arilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C₆-C₁₄). Los grupos arilo ejemplares no limitativos incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno, y fluorenilo. En una realización, el grupo arilo se elige de fenilo y naftilo.

Para el propósito de la presente descripción, el término "arilo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en la presente memoria en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el arilo como se ha definido anteriormente

está bien no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, o (heteroaril)alquilo. En una realización, el arilo sustituido opcionalmente es un fenilo sustituido opcionalmente. En una realización, el fenilo sustituido opcionalmente tiene cuatro sustituyentes. En otra realización, el fenilo sustituido opcionalmente tiene tres sustituyentes. En otra realización, el fenilo sustituido opcionalmente tiene dos sustituyentes. En otra realización, el fenilo sustituido opcionalmente tiene un sustituyente. Los grupos arilo sustituidos ejemplares no limitativos incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo y 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, y 3-cloro-4-fluorofenilo. El término arilo sustituido opcionalmente se pretende que incluya grupos que tienen anillos cicloalquilo sustituido opcionalmente fusionados y heterociclo sustituido opcionalmente fusionados. Los ejemplos incluyen



Para el propósito de la presente descripción, el término "ariloxi" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un arilo sustituido opcionalmente unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo ariloxi ejemplar no limitativo es PhO- .

Para el propósito de la presente descripción, el término "aralquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo aralquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo aralquilo ejemplar no limitativo es $\text{PhCH}_2\text{O-}$.

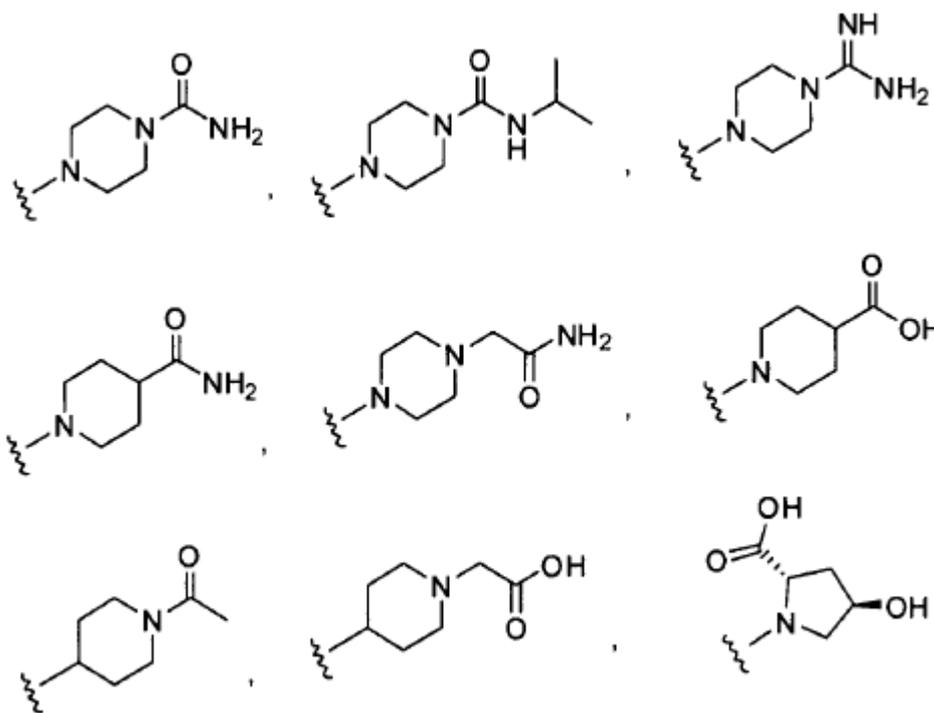
Para el propósito de la presente descripción, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo, en los que al menos un átomo de carbono de uno o ambos anillos se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, el heteroarilo contiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. Los grupos heteroarilo ejemplares no limitativos incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, bencimidazolilo, y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo se elige de tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo). El término "heteroarilo" también se pretende que incluya posibles N-óxidos. Los N-óxidos ejemplares incluyen piridil N-óxido y semejantes.

Para el propósito de la presente descripción, el término "heteroarilo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo significa que el heteroarilo como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo.

En una realización, el heteroarilo sustituido opcionalmente tiene un sustituyente. En una realización, el heteroarilo sustituido opcionalmente es un piridilo sustituido opcionalmente, es decir, 2-, 3-, ó 4-piridilo. Cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible puede sustituirse. En otra realización, el heteroarilo sustituido opcionalmente es un indol sustituido opcionalmente.

Para el propósito de la presente descripción, el término "heterociclo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno, dos, o tres anillos que tienen de 3 a 14 miembros en el anillo. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomo, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de átomos de oxígeno, azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona, y/o nitrógeno, que pueden estar cuaternizados. El término "heterociclo" se pretende que incluya grupos ureido cíclicos tales como 2-imidazolidinona. En una realización, el grupo heterociclo se elige de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El heterociclo puede estar unido opcionalmente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los grupos heterociclo ejemplares no limitativos incluyen 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y pirrolidinilo.

Para el propósito de la presente descripción, el término " heterociclo sustituido opcionalmente" tal y como se usa en la presente memoria en sí mismo o parte de otro grupo significa que el heterociclo como se ha definido anteriormente está bien no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, (heteroaril)alquilo, y semejantes. La sustitución puede ocurrir en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un heterociclo sustituido opcionalmente puede estar fusionado con un grupo arilo para proporcionar un arilo sustituido opcionalmente como se ha descrito anteriormente. Los grupos heterociclo sustituidos opcionalmente ejemplares no limitativos incluyen:



Para el propósito de la presente descripción, el término "amino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NH₂.

Para el propósito de la presente descripción, el término "(amino)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con un grupo amino. Los grupos amino alquilo ejemplares no limitativos incluyen -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ y semejantes.

Para el propósito de la presente descripción, el término "diaminoalquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con dos grupos amino.

Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NHR¹³, en el que R¹³ es cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

Para el propósito de la presente descripción, el término "dialquilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{14a}R^{14b}$ en el que R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

5 Para el propósito de la presente descripción, el término "hidroxialquilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NHR^{15}$, en el que R^{15} es cualquier grupo hidroxialquilo como "hidroxialquilo" se define anteriormente.

Para el propósito de la presente descripción, el término "arilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{16a}R^{16b}$ en el que R^{16a} es cualquier grupo arilo sustituido opcionalmente como "arilo" se define anteriormente y R^{16b} es hidrógeno o cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

10 Para el propósito de la presente descripción, el término "cicloalquilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{17a}R^{17b}$ en el que R^{17a} es cualquier grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente como "cicloalquilo" se define anteriormente y R^{17b} es hidrógeno o cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

15 Para el propósito de la presente descripción, el término "heteroarilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{18a}R^{18b}$ en el que R^{18a} es cualquier grupo heteroarilo sustituido opcionalmente como "heteroarilo" se define anteriormente y R^{18b} es hidrógeno o cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

20 Para el propósito de la presente descripción, el término "heterocicloamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{19a}R^{19b}$ en el que R^{19a} es cualquier grupo heterociclo sustituido opcionalmente como "heterociclo" se define anteriormente y R^{19b} es hidrógeno o cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente.

Para el propósito de la presente descripción, el término "(alquilamino)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente sustituido con cualquier grupo alquilamino como "alquilamino" se define anteriormente.

25 Para el propósito de la presente descripción, el término "(dialquilamino)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente sustituido con cualquier grupo dialquilamino como "dialquilamino" se define anteriormente.

30 Para el propósito de la presente descripción, el término "(ciano)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquier grupo alquilo como "alquilo" se define anteriormente sustituido con uno o más ciano, por ejemplo, grupos $-CN$. Los grupos (ciano)alquilo ejemplares no limitativos incluyen $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$.

35 Para el propósito de la presente descripción, el término "carboxamido" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)NR^{20a}R^{20b}$, en el que R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente, o R^{20a} y R^{20b} tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. En una realización, R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo sustituido opcionalmente. Los grupos carboxamido ejemplares no limitativos incluyen $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $CON(CH_3)_2$, y $CON(H)Ph$.

40 Para el propósito de la presente descripción, el término "(carboxamido)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con un grupo carboxamido. Los grupos (carboxamido)alquilo ejemplares no limitativos incluyen $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3CONH_2$, y $-CH_2CON(H)CH_3$.

45 Para el propósito de la presente descripción, el término "sulfonamido" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-SO_2NR^{21a}R^{21b}$, en el que R^{21a} y R^{21b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente, o R^{21a} y R^{21b} tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. Los grupos sulfonamido ejemplares no limitativos incluyen $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, y $-SO_2N(H)Ph$.

50 Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilcarbonilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, $-C(=O)-$, sustituido con cualquiera de los grupos alquilo sustituidos opcionalmente mencionados anteriormente. Un grupo alquilcarbonilo ejemplar no limitativo es $-COCH_3$.

Para el propósito de la presente descripción, el término "arilcarbonilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, $-C(=O)-$, sustituido con cualquiera de los grupos arilo sustituidos opcionalmente mencionados anteriormente. Un grupo arilcarbonilo ejemplar no limitativo es $-COPh$.

Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilsulfonilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-\text{SO}_2-$, sustituido con cualquiera de los grupos alquilo sustituidos opcionalmente mencionados anteriormente. Un grupo alquilsulfonilo ejemplar no limitativo es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

- 5 Para el propósito de la presente descripción, el término "arilsulfonilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-\text{SO}_2-$, sustituido con cualquiera de los grupos arilo sustituidos opcionalmente mencionados anteriormente. Un grupo arilsulfonilo ejemplar no limitativo es $-\text{SO}_2\text{Ph}$.

Para el propósito de la presente descripción, el término "mercaptoalquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituido con un grupo $-\text{SH}$.

- 10 Para el propósito de la presente descripción, el término "carboxi" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{COOH}$.

Para el propósito de la presente descripción, el término "carboxialquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituido con un $-\text{COOH}$. Un grupo carboxialquilo ejemplar no limitativo es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

- 15 Para el propósito de la presente descripción, el término "aralquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo sustituidos opcionalmente. En una realización, el grupo aralquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo arilo sustituido opcionalmente. Los grupos aralquilo ejemplares no limitativos incluyen bencilo, tritilo y fenetilo.

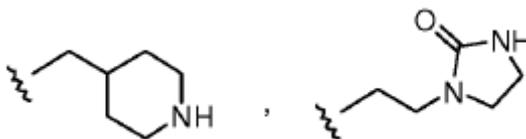
- 20 Para el propósito de la presente descripción, el término "ureido" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{NR}^{22a}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{22b}\text{R}^{22c}$, en el que R^{22a} es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente, y R^{22b} y R^{22c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente, o R^{22b} y R^{22c} tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 4 a 8 miembros. Los grupos ureido ejemplares no limitativos incluyen $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ y $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$.

- 25 Para el propósito de la presente descripción, el término "guanidino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{NR}^{23a}-\text{C}(=\text{NR}^{24})-\text{NR}^{23b}\text{R}^{23c}$, en el que R^{23a} , R^{23b} , y R^{23c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente, y R^{24} es hidrógeno, alquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, carboxamido, o sulfonamido. Los grupos guanidino ejemplares no limitativos incluyen $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NCN})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHCH}_3$ y semejantes.

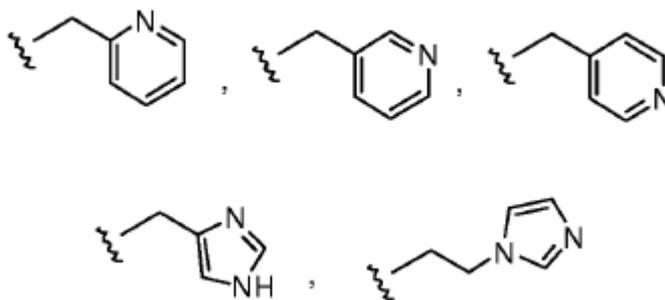
- 30 Para el propósito de la presente descripción, el término "azido" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{N}_3$.

Para el propósito de la presente descripción, el término "(heterociclo)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con uno, dos, o tres grupos heterociclo sustituido opcionalmente. En una realización, el grupo (heterociclo)alquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo heterociclo sustituido opcionalmente. Los grupos (heterociclo)alquilo ejemplares no limitativos incluyen:

- 35



- 40 Para el propósito de la presente descripción, el término "(heteroaril)alquilo" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con uno, dos, o tres grupos heteroarilo sustituidos opcionalmente. En una realización, el grupo (heteroaril)alquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente. Los grupos (heteroaril)alquilo ejemplares no limitativos incluyen:



Para el propósito de la presente descripción, el término "alquilcarbonilamino" tal y como se usa en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido a un nitrógeno amino. Un grupo alquilcarbonilamino ejemplar no limitativo es -NHCOCH_3 .

- 5 La invención descrita en la presente memoria también se pretende que englobe cualquiera de los Compuestos de la Invención descritos que está marcado isotópicamente (es decir, radiomarcado) teniendo uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente, y preferiblemente ^3H , ^{11}C , y ^{14}C . Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica.

La presente invención también está dirigida a compuestos de la Invención radiomarcados con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C , así como a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y al uso de cualquiera de dichos compuestos como radioligandos para su capacidad de unirse al canal de sodio. Por ejemplo, un uso de los compuestos de la presente invención marcados es la caracterización de unión específica a receptor. Otro uso de un Compuestos de la Invención marcado es una alternativa al ensayo en animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo con receptor puede llevarse a cabo a una concentración fija de un Compuesto de la Invención marcado y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. Por ejemplo, un compuesto tritiado de cualquiera de las Fórmulas I-XVI puede prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular, por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuadamente del compuesto con tritio gas en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos trititados pueden encontrarse en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A)*, Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar así a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención se pretende que englobe el uso de todas estas posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de éstas. Los enantiómeros individuales pueden separarse según métodos conocidos en la técnica a la vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique otra cosa, se presente que incluyan los isómeros geométricos E y Z. Se pretende que todos los tautómeros también estén englobados por la presente invención.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que sólo se diferencian en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no puede superponerse en su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa en el que el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y el compuesto que es su imagen especular rota en el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y siendo esta mezcla ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de los dos formas enantioméricas de una molécula.

El término "un" y "una" se refieren a uno o más.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento" se pretende que englobe administrar a un sujeto un Compuesto de la Invención para los propósitos de mejora o cura, incluyendo tratamiento preventivo o paliativo.

El término "aproximadamente", tal y como se usa en la presente memoria en conexión con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, como espera el experto en la técnica que hace la medida y aplicando un nivel de cuidado proporcional al objetivo de la medida y la precisión del equipo de medida.

La invención descrita en la presente memoria también engloba el uso de sales de los compuestos descritos, incluyendo todas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de éstos de los compuestos descritos. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición a ácido y sales básicas inorgánicas y orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitadas a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y semejantes; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y semejantes; sal de amina orgánica tal como sal de de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y semejantes; sales de ácido inorgánico tal como hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato y semejantes; sales de ácido orgánico tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formato y semejantes; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y semejantes; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y semejantes.

Las sales de adición de ácido pueden formarse mezclando una disolución del Compuesto de la Invención particular con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, o semejantes. Las sales básicas pueden formarse mezclando una disolución del Compuesto de la Invención con una disolución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y semejantes.

La invención descrita en la presente memoria también engloba solvatos de cualquiera de los Compuestos de la Invención. Los solvatos típicamente no alteran significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" tal y como se usa en la presente memoria es una combinación asociación física y/o solvatación de un Compuesto de la Invención con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, en los que la proporción de molécula de disolvente al Compuesto de la Invención es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato puede aislarse, tal como cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato" engloba tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-XVI pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y semejantes, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de los Compuestos de la Invención. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos en los que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar típicamente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Se describe una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos, y semejantes por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1): Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*: 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitativo, para preparar un solvato implicará disolver un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-XVI en un disolvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de éstos) a temperaturas por encima de 20°C a aproximadamente 25°C, después enfriar la disolución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Pueden usarse técnicas analíticas tales como espectroscopía de infrarrojos para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Como los compuestos de Fórmulas I-XVI son bloqueadores de los canales de sodio (Na⁺), varias enfermedades y afecciones mediadas por el influjo de iones sodio pueden tratarse empleando estos compuestos. La presente descripción está dirigida así generalmente a un método para tratar un trastorno que responde al bloqueo de los canales de sodio en un animal que padece, o presenta riesgo de padecer, dicho trastornos, comprendiendo dicho método administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I-XVI, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

La presente descripción está dirigida además a un método para modular canales de sodio en un animal que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al animal una cantidad efectiva moduladora de al menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I-XVI, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

Más específicamente, la presente descripción proporciona un método para tratar ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye pero no está limitado a, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), migraña, depresión maniaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del

movimiento, o arritmia cardiaca, o proporcionar anestesia local. En una realización, la descripción proporciona un método para tratar el dolor. En otra realización, el tipo de dolor es dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor es dolor postoperatorio. En otra realización, el tipo de dolor es dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor es dolor quirúrgico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor agudo. En otra realización, el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, tal como dolor neuropático, dolor postoperatorio, o dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor quirúrgico) es preventivo. En otra realización, el tratamiento del dolor es paliativo. En cada caso, dicho método de tratamiento requiere la administración a un animal que necesita dicho tratamiento de una cantidad de un Compuesto de la Invención que es terapéuticamente efectiva para conseguir dicho tratamiento. En una realización, la cantidad de dicho compuesto es la cantidad que es efectiva para bloquear los canales de sodio *in vivo*.

El dolor crónico incluye, pero no está limitado a, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis asociado con cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia aguda herpética y postherpética, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia refleja simpática, fibromialgia, gota, dolor de la extremidad fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de neuralgia, síndromes de dolor neuropático, e idiopático.

El dolor crónico somático resulta generalmente de respuestas inflamatorias a daño tisular tal como atrapamiento de nervios, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a daño tisular o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain, En: Textbook of Pain*, Wall y Melzack, eds., 3ª ed., 1994). La inflamación ocurre frecuentemente en el sitio del tejido dañado, o material extraño, y contribuye al proceso de reparación y cicatrización del tejido. Los signos cardinales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función (ibid.). La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino que experimentan dolor incrementado cuando el sitio inflamado se mueve o toca. El dolor inflamatorio incluye, pero no está limitado a, el asociado con osteoartritis y artritis reumatoide.

El dolor crónico neuropático es un estado patológico heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor crónico neuropático, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente de daño en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con daño en la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia, y distrofia refleja simpática y dolor de la parte inferior de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes padecen sensaciones anormales de dolor que pueden describirse como dolor espontáneo, quemadura superficial continua y/o dolor sordo profundo. El dolor puede evocarse por hiperalgesia al calor, frío, y mecánica o por alodinia al calor, frío, o mecánica.

El dolor neuropático puede estar causado por daño o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero no está limitado a, dolor de trauma nervioso periférico, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidad, y vasculitis. El dolor neuropático también está causado por daño nervioso de alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y el daño en la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de la compresión por el crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, cerebro o médula espinal. Además, los tratamientos del cáncer, incluyendo quimioterapia y terapia de radiación, también pueden causar daño nervioso. El dolor neuropático incluye, pero no está limitado a, el causado por daño nervioso tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

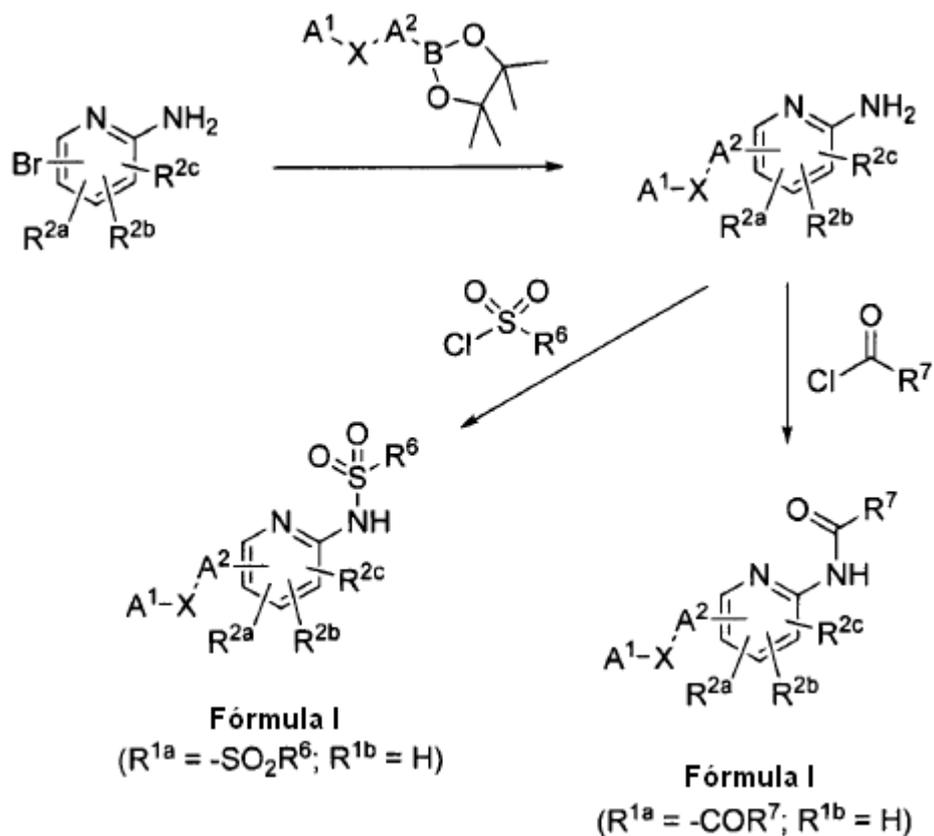
La presente invención también está dirigida al uso de un Compuesto de la Invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno que responde al bloqueo de los canales de sodio (por ejemplo, cualquiera de los trastornos listados anteriormente) en un animal que padece dicho trastorno.

La presente invención también está dirigida al uso de un Compuesto de la Invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, en la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento para modular los canales de sodio, en un animal que lo necesita.

50 Síntesis general de compuestos

Los Compuestos de la Invención se preparan usando métodos conocidos para los expertos en la técnica a la vista de esta descripción. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I en la que R^{1a} es -SO₂R⁶ o -COR⁷ y R^{1b} es hidrógeno pueden prepararse según el Esquema General 1.

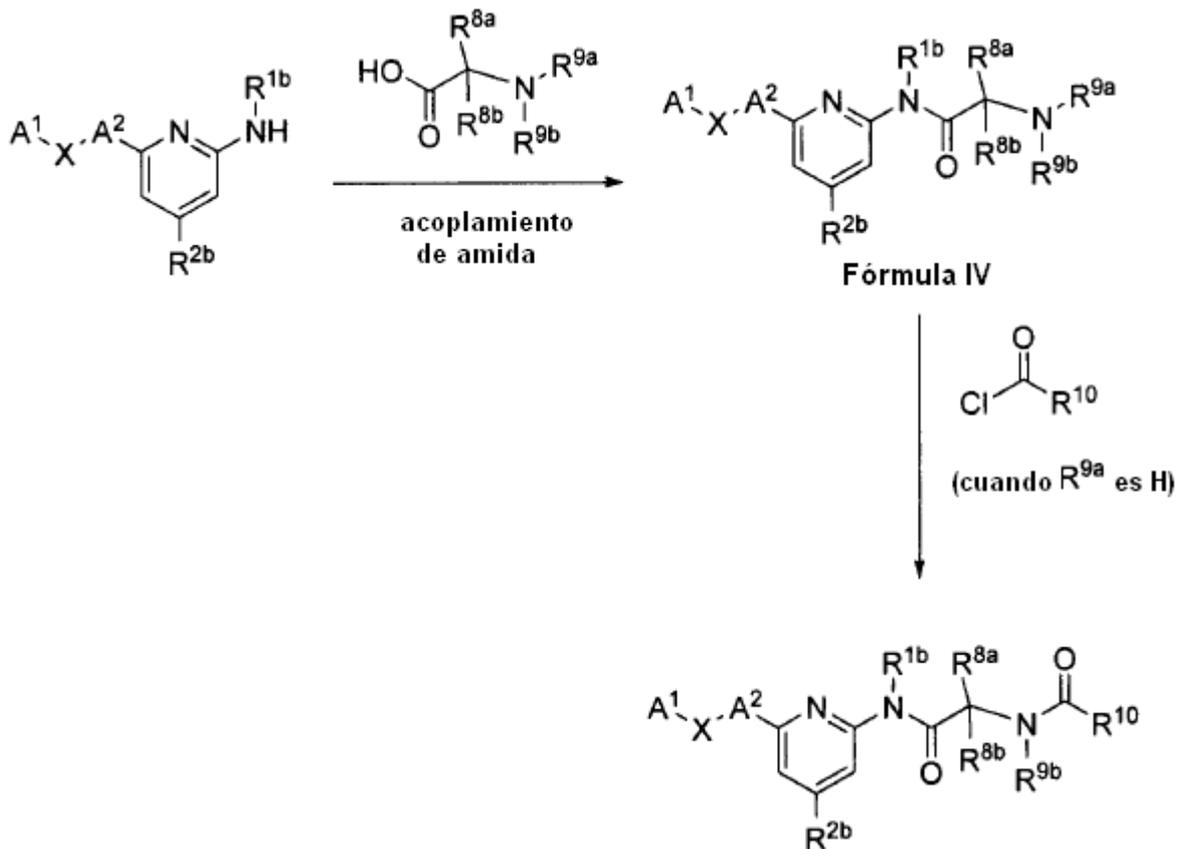
Esquema General 1



Los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse según el Esquema General 2. Cuando R^{9a} de Fórmula IV es hidrógeno, el compuesto puede hacerse reaccionar adicionalmente, por ejemplo, con $R^{10}COCl$, para proporcionar Compuestos de la Invención adicionales.

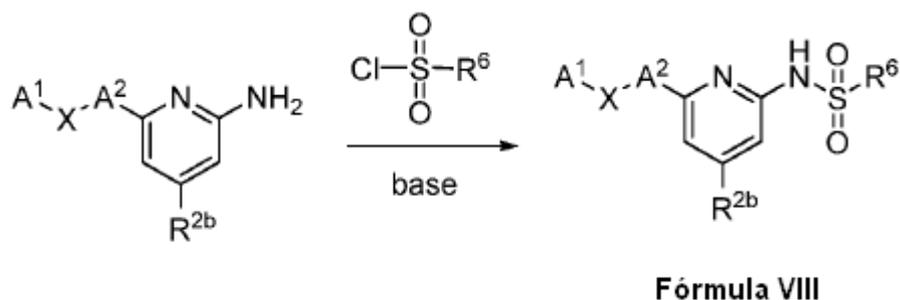
5

Esquema General 2



Los compuestos de Fórmula VIII pueden prepararse según el Esquema General 3.

Esquema General 3



5

Ensayo de compuestos

Los Compuestos Representativos de la presente invención se ensayaron por ensayos de la movilización de sodio y/o electrofisiológicos para actividad bloqueadora de los canales de sodio. Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de los compuestos descritos en la presente memoria como bloqueadores de los canales de sodio. Tomando como base esta propiedad, los compuestos de la invención se consideran útiles para tratar una afección o trastorno que responda al bloqueo de los canales del ión sodio, por ejemplo, ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), depresión maniaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, arritmia cardiaca, o proporcionar anestesia local. Los Compuestos de la Invención también se espera que sean efectivos para tratar dolor, por ejemplo dolor agudo, dolor crónico, que incluye pero no está limitado a, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

10

15

Más específicamente, la presente descripción está dirigida a compuestos de las Fórmulas I-XVI que son bloqueadores de los canales de sodio. Según la presente invención, los compuestos que tienen propiedades de bloqueo de los canales de sodio útiles presentan una CI_{50} para $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, y/o $Na_v1.9$ de aproximadamente 100 μM o menos, por ejemplo, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, o aproximadamente 1 μM o menos, en ensayos de la movilización de sodio y/o electrofisiológicos. En determinadas realizaciones, los Compuestos de la Invención presentan una CI_{50} para $Na_v1.7$ de 100 μM o menos, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, aproximadamente 1 μM o menos, aproximadamente 0,5 μM o menos, o aproximadamente 0,1 μM o menos. Los Compuestos de la Invención pueden ensayarse para su actividad bloqueadora de los canales de Na^+ usando métodos conocidos en la técnica y por los ensayos *in vitro* y/o ensayos *in vivo* de formación de imágenes de fluorescencia y electrofisiológicos.

En una realización, los Compuestos de la Invención demuestran sustancialmente ausencia de penetración a través de la barrera hematoencefálica del SNC en un mamífero. Dichos compuestos se refieren como "restringidos periféricamente" como un medio para designar su selectividad de tejido SNP frente a SNC.

En una realización, la proporción de concentración SNP:SNC de un Compuesto de la Invención restringido periféricamente es aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 500:1, aproximadamente 1.000:1, aproximadamente 5.000:1, aproximadamente 10.000:1, o más. Los Compuestos de la Invención pueden ensayarse para su capacidad de penetrar el sistema nervioso central usando métodos *in vitro* e *in vivo* conocidos en la técnica.

Protocolos de ensayo *in vitro*

Ensayos FLIPR®

Línea celular $Na_v1.7$ recombinante: Los ensayos *in vitro* se realizaron en una línea celular recombinante que expresa ADNc que codifica la subunidad alfa ($Na_v1.7$, SCN9a, PN1, NE) de $Na_v1.7$ humano (No. de Registro NM_002977). La línea celular fue proporcionada por investigadores de la Universidad de Yale (Cummins *et al.*, *J. Neurosci.* 18(23): 9607-9619 (1998)). Para la selección dominante de los clones que expresan $Na_v1.7$, el plásmido de expresión co-expresaba el gen de resistencia a neomicina. La línea celular se construyó en la línea celular de riñón embrionario humano, HEK293, bajo la influencia del promotor principal tardío de CMV, y los clones estables se seleccionaron usando clonación por dilución limitante y selección con antibiótico usando el análogo de neomicina, G418. Las subunidades beta y gamma recombinantes no se introdujeron en esta línea celular. También pueden usarse líneas celulares adicionales que expresan $Na_v1.7$ recombinante clonadas de otras especies, solas o en combinación con varias subunidades beta, subunidades gamma o chaperonas.

Líneas celulares no recombinantes que expresan $Na_v1.7$ nativo: Alternativamente, los ensayos *in vitro* pueden realizarse en una línea celular que expresa $Na_v1.7$ nativo, no recombinante, tal como la línea celular híbrida de neuroblastoma de ratón ND7 X ganglio de raíz dorsal (DRG) ND7/23, disponible en la European Cell Culture Collection (No. Cat. 92090903, Salisbury, Wiltshire, Reino Unido). Los ensayos también pueden realizarse en otras líneas celulares que expresan $Na_v1.7$ nativo, no recombinante, de varias especies, o en cultivos de neuronas sensoriales frescas o conservadas, tales como células de ganglio de raíz dorsal (DRG), aisladas de varias especies. También pueden realizarse cribados o contra-cribados primarios de otros canales de sodio dependientes de voltaje, y las líneas celulares pueden construirse usando métodos conocidos en la técnica, adquirirse de colaboradores o establecimientos comerciales, y pueden expresar canales bien recombinantes o nativos. El contra-cribado primario es para uno de los canales de sodio neuronales centrales, $Na_v1.2$ (rBIIa), expresado en células huésped HEK293 (Ilyin *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 144: 801-812 (2005)). El perfilado farmacológico para estos contra-cribados se lleva a cabo en condiciones similares a los ensayos de $Na_v1.7$ primaria o alternativos siguientes.

Mantenimiento de las células: A no ser que se indique otra cosa, los reactivos para el cultivo celular se adquirieron en Mediatech de Herndon, VA. Las células $Na_v1.7$ /HEK293 recombinantes se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento que consiste en medio esencial mínimo de Dulbecco que contiene 10% suero fetal bovino (FBS, Hyclone, Thermo Fisher Scientific, Logan, UT), 100 U/mL penicilina, 100 μg /mL estreptomycin, 2-4 mM L-glutamina, y 500 mg/mL G418. Para las líneas celulares naturales, no recombinantes, el antibiótico selectivo se omitió, y pueden aplicarse formulaciones de medios adicionales según se necesite.

Tampón de ensayo: El tampón de ensayo se formuló tomando 120 mL de una botella de 1L de dH_2O fresca, estéril (Mediatech, Herndon, VA) y añadiendo 100 mL de 10X HBSS que no contiene Ca^{++} ni Mg^{++} (Gibco, Invitrogen, Grand Island, NY) seguido de 20 mL de 1,0 M Hepes, pH 7,3 (Fisher Scientific, BP299-100). El tampón final consistió en 20 mM Hepes, pH 7,3, 1,261 mM $CaCl_2$, 0,493 mM $MgCl_2$, 0,407 mM $Mg(SO)_4$, 5,33 mM KCl, 0,441 mM KH_2PO_4 , 137 mM NaCl, 0,336 mM Na_2HPO_4 y 0,556 mM D-glucosa (Hanks *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71: 196 (1949)), y la formulación simple fue típicamente el tampón básico a lo largo del ensayo (es decir, todas las etapas de lavado y adición).

Tinción CoroNa™ Green AM Na^+ para ensayo de fluorescencia primario. El indicador de fluorescencia usado en el ensayo de fluorescencia primario fue la versión permeante celular de CoroNa™ Green (Invitrogen, Molecular

Probes, Eugene, OR), un agente de tinción que emite luz en el rango fluorescente (Harootunian *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264(32): 19458-19467 (1989)). La intensidad de esta emisión, pero no el rango de longitud de onda, se incrementa cuando el agente de tinción se expone a iones Na^+ , a los que puede unirse con selectividad parcial. Las células que expresan $\text{Na}_v1.7$ u otros canales de sodio se cargaron con el agente de tinción CoroNa™ Green inmediatamente antes del ensayo de fluorescencia, y después, después de la estimulación con agonista, se detectó la movilización de los iones Na^+ al fluir los iones Na^+ desde el fluido extracelular al citoplasma a través de los poros del canal de sodio activado. El agente de tinción se almacenó en la oscuridad como un polvo liofilizado, y se disolvió una alícuota inmediatamente antes del procedimiento de carga de las células, según las instrucciones del fabricante hasta una concentración madre de 10 mM en DMSO. Después, se diluyó en el tampón de ensayo hasta una disolución de trabajo 4X concentrada, de manera que la concentración final del agente de tinción en el tampón de carga de las células era 5 μM .

Agente de tinción de potencial de membrana para ensayos de fluorescencia alternativos: Un indicador de fluorescencia que puede usarse en ensayos de fluorescencia alternativos es la versión azul del agente de tinción de potencial de membrana (MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), un agente de tinción que detecta cambios en moléculas después de un cambio en el potencial de membrana. Se espera un incremento en la fluorescencia si la estimulación con el agonista provoca un cambio en el potencial de membrana. Las células que expresan $\text{Na}_v1.7$ u otros canales de sodio se incuban con el agente de tinción de potencial de membrana 30-60 minutos antes del ensayo de fluorescencia. En el caso de la versión con pre-estimulación con KCl del ensayo, el agente de tinción y los demás componentes se eliminan por lavado inmediatamente antes del ensayo, y el agente de tinción se reemplaza. En la versión que carece de pre-estimulación con KCl, el agente de tinción permanece en las células y no se elimina por lavado o reemplaza. El agente de tinción se almacena en la oscuridad como un polvo liofilizado, y se disuelve una alícuota en tampón de ensayo para formar una disolución madre 20X concentrada que puede usarse durante varias semanas.

Agonistas: En los ensayos de fluorescencia, se usaron dos agonistas en combinación, concretamente 1) veratridina; y 2) el veneno del escorpión amarillo, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*. La veratridina es una pequeña molécula alcaloide que facilita la captura de aperturas de canal mediante la inhibición de la inactivación, y el veneno de escorpión es una preparación natural que incluye toxinas peptídicas selectivas para diferentes subconjuntos de canales de sodio dependientes de voltaje. Estas toxinas de escorpión inhiben la inactivación rápida de sus canales diana cognados. Se prepararon disoluciones madre de los agonistas hasta 40 mM en DMSO (veratridina) y 1 mg/mL en dH_2O (veneno de escorpión), y se diluyeron para preparar una preparación madre 4X ó 2X (dependiendo del ensayo particular) en tampón de ensayo, siendo la concentración final 100 μM (veratridina) y 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (veneno de escorpión). Ambos agonistas se adquirieron en Sigma Aldrich, St. Louis, MO.

Compuestos de ensayo: Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para rendir disoluciones madre 10 mM. Las disoluciones madre se diluyeron adicionalmente usando DMSO en etapas de dilución seriada 1:3 con 10 puntos (10.000 μM , 3.333 μM , 1.111 μM , 370 μM , 123 μM , 41 μM , 14 μM , 4,6 μM , 1,5 μM y 0,5 μM). Las disoluciones madre se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (1:125) como diluciones seriadas madre 4X con una concentración de DMSO de 0,8% ([DMSO] final, en el ensayo, del componente de compuesto = 0,2%), de manera que las concentraciones finales de los compuestos en el ensayo fueron 20 μM , 6,7 μM , 2,2 μM , 0,74 μM , 0,25 μM y 0,08 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,003 μM y 0,001 μM . Si un artículo de ensayo particular pareció ser especialmente potente, la curva de concentración se ajustó, por ejemplo, a concentraciones 10 veces menores, con el fin de realizar la respuesta a la dosis en un intervalo de concentración más relevante. Las diluciones de compuestos se añadieron durante la etapa de carga de agente de tinción y pre-estimulación, y después de nuevo durante el ensayo de fluorescencia, pronto en la lectura de cinética. Las diluciones de compuestos se añadieron en filas en duplicado a lo largo de los 80 pocillos medios de la placa de 96 pocillos, mientras los controles completamente estimulados y completamente inhibidos (positivos y negativos) se localizaron en los 4 pocillos del lado superior y los 4 pocillos del lado inferior, respectivamente, en los lados izquierdo y derecho de la placa de ensayo.

Análisis de los datos: Los datos se analizaron según los métodos conocidos para los expertos en la técnica o usando el Programa GraphPad® Prism 4.0 (disponible en GraphPad Software, San Diego, CA) para determinar el valor CI_{50} para el artículo de ensayo. Al menos un compuesto de referencia estándar se evaluó durante cada experimento.

Ensayo de agente de tinción de sodio FLIPR® o FLIPR™^{TETRA} con pre-incubación con KCl y artículo de ensayo: Las células se prepararon sembrando en placas las células recombinantes HEK293 u otras células huésped que expresan la subunidad alfa de $\text{Na}_v1.7$ bien recombinante o no recombinante, sola o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, negra, de fondo claro, recubierta con PDL. El ensayo puede adaptarse a un formato de 384 pocillos ó 1.536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y menos medio. La placa se incubó en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, toda la noche a 37°C a 5% CO_2 , 95% humedad, en la preparación del ensayo. Para contrarrestados de otros canales de sodio dependientes de voltaje, el procedimiento fue muy similar, aunque las densidades óptimas de las células, los medios y los componentes posteriores del ensayo pueden ajustarse de forma precisa para la línea celular o isoforma particular.

Al día siguiente, al inicio del ensayo, el medio se retiró con golpecitos de las células y los pocillos se lavaron una vez con 50 μl /pocillo de tampón de ensayo (1X disolución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato de sodio ni rojo

fenol, 20 mM HEPES, pH 7,3) y se pre-incubaron con los artículos de ensayo, agente de tinción de sodio CoroNa™ Green AM (para la carga de células) y KCl para re-polarización y sincronización de los canales en la población de células completa. Para esta etapa de carga de agente de tinción y pre-estimulación, los componentes se añadieron como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) en primer lugar, se añadieron las diluciones de compuesto y los controles como concentrados 4X en tampón de ensayo a 50 µL/pocillo; 2) se diluyó el agente de tinción CoroNa™ Green AM a partir de la disolución madre hasta 20 µM en tampón de ensayo (concentrado 4X) y se añadió a la placa a 50 µL/pocillo; y 3) finalmente, se preparó una disolución de 180 mM KCl (2X) diluyendo una disolución madre 2M en tampón de ensayo y la disolución se añadió a las células a 100 µL/pocillo. Las células se incubaron a 25°C en la oscuridad durante 30 min, antes de medir su fluorescencia.

Las placas que contienen células cargadas con agente de tinción se golpearon suavemente para eliminar los componentes de la pre-incubación y se lavaron una vez con 100 µL/pocillo de tampón de ensayo. Se añade de nuevo una alícuota de 100 µL/pocillo de tampón de ensayo a la placa, y se comienza el ensayo en tiempo real. La fluorescencia de las células se midió usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitaron con una fuente bien de láser o luz PMT (Longitud de onda de excitación = 470-495 nm) y las emisiones se filtraron (Longitud de onda de emisión = 515-575 nm). Las adiciones de compuesto y los activadores de los canales en este ensayo basado en células, con un rendimiento medio a alto, se realizaron en el lector de placas de fluorescencia y los resultados (expresados como unidades relativas de fluorescencia) se capturaron mediante disparos de cámara cada 1-3 seg., se expusieron en tiempo real y se almacenaron. Generalmente, hubo una línea base de 15 seg., con disparos de cámara tomados cada 1,5 seg., después se añadió el resto de los compuestos, se realizaron otros 120 seg. de línea base, con disparos de cámara tomados cada 3 seg.; y finalmente, se añadió la disolución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). El incremento en la amplitud de fluorescencia, que resulta de la unión de los iones Na⁺ al agente de tinción CoroNa™ Green, se capturó durante ~180 seg. a partir de ese momento. Los resultados se expresaron en unidades relativas de fluorescencia (RFU) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante el periodo completo de la estimulación con el agonista; o tomando el área bajo la curva para periodo completo de la estimulación.

El ensayo puede realizarse también como un ensayo de cribado, con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 µM) sólo en uno o dos pocillos de una placa multi-pocillo durante el cribado primario. Los aciertos en este cribado se perfilarán típicamente más exhaustivamente (múltiples veces), se someterán a ensayos de respuesta a la dosis o competición y se ensayarán en contra cribados frente a otros canales de sodio dependientes de voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.

Ensayo de potencial de membrana FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA} con pre-incubación con KCl y artículo de ensayo: Las células se preparan sembrando en placas las células recombinantes HEK293 u otras células huésped que expresan la subunidad alfa de Na_v1.7 bien recombinante o no recombinante, sola o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, negra, de fondo claro, recubierta con PDL. El ensayo puede adaptarse a un formato de 384 pocillos ó 1.536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y menos medio. La placa se incubaba en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, toda la noche a 37°C a 5% CO₂, 95% humedad, en la preparación del ensayo (véase, por ejemplo, Benjamin *et al.*, *J. Biomol. Screen* 10(4): 365-373 (2005)). Para cribados y contra-cribados de otros canales de sodio dependientes de voltaje, el protocolo del ensayo es similar, aunque las densidades óptimas de las células, los medios y los componentes posteriores del ensayo pueden ajustarse de forma precisa para la línea celular o isoforma del canal de sodio particular.

Al día siguiente, al inicio del ensayo, el medio se retira con golpecitos de las células y los pocillos se lavan una vez con 50 µL/pocillo de tampón de ensayo (1X disolución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato de sodio ni rojo fenol, 20 mM HEPES, pH 7,3) y se pre-incubaron con los artículos de ensayo, el agente de tinción para potencial de membrana (para la carga de células) y el KCl para re-polarización y sincronización de los canales en la población de células completa. Para esta etapa de carga de agente de tinción y pre-estimulación, los componentes se añaden como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) en primer lugar, se añaden las diluciones de compuesto y los controles como concentrados 4X en tampón de ensayo a 50 µL/pocillo; 2) se diluye el agente de tinción de potencial de membrana a partir de la disolución madre en tampón de ensayo (concentrado 4X) y se añade a la placa a 50 µL/pocillo; y 3) finalmente, se prepara una disolución de 180 mM KCl (2X) diluyendo una disolución madre 2M en tampón de ensayo y la disolución se añade a las células a 100 µL/pocillo. Las células se incuban a 37°C en la oscuridad durante 30-60 min, antes de medir su fluorescencia.

Las placas que contienen células cargadas con agente de tinción se golpean suavemente para eliminar los componentes de la pre-incubación y se lavan una vez con 50 µL/pocillo de tampón de ensayo. Se añade de nuevo una alícuota de 50 µL/pocillo de agente de tinción de potencial de membrana a la placa, y se comienza el ensayo en tiempo real. La fluorescencia de las células se mide usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan con una fuente bien de láser o luz PMT (Longitud de onda de excitación = 510-545 nm) y las emisiones se filtran (Longitud de onda de emisión = 565-625 nm). Las adiciones de los compuestos (en primer lugar) y los activadores de los canales (posteriormente) en éste se realizan en el lector de placas de fluorescencia y los resultados, expresados como unidades relativas de fluorescencia (RFU), se capturan mediante disparos de cámara cada 1-3 seg., se exponen en tiempo real y se

almacenan. Generalmente, hay una línea base de 15 seg., con disparos de cámara tomados cada 1,5 seg., después se añaden los compuestos de ensayo, se realizan otros 120 seg. de línea base, con disparos de cámara tomados cada 3 seg.; y finalmente, se añade la disolución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). El incremento en la amplitud de fluorescencia, que resulta de la detección del cambio en el potencial de membrana, se captura durante ~120 seg. a partir de ese momento. Los resultados se expresan en unidades relativas de fluorescencia (RFU) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación: o el máximo menos el mínimo durante el periodo completo de la estimulación; o tomando el área bajo la curva para periodo completo de la estimulación.

El ensayo puede realizarse también como un ensayo de cribado, con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 μM) sólo en uno o dos pocillos de una placa multi-pocillo durante el cribado primario. Los aciertos en este cribado se perfilan típicamente más exhaustivamente (múltiples veces), se someten a ensayos de respuesta a la dosis o competición y se ensayan en contra cribados frente a otros canales de sodio dependientes de voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.

Ensayo con agente de tinción de sodio FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA}[®] sin pre-incubación con KCl y artículo de ensayo: Las células se preparan sembrando en placas las células recombinantes HEK293 u otras células huésped que expresan la subunidad alfa de $\text{Na}_v1.7$ bien recombinante o no recombinante, sola o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, negra, de fondo claro, recubierta con PDL. El ensayo puede adaptarse a un formato de 384 pocillos ó 1.536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y menos medio. La placa se incuba en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, toda la noche a 37°C a 5% CO_2 , 95% humedad, en la preparación del ensayo. Para contra-cribados de otros canales de sodio dependientes de voltaje, el procedimiento es muy similar, aunque las densidades óptimas de las células, los medios y los componentes posteriores del ensayo pueden ajustarse de forma precisa para la línea celular o isoforma particular.

Al día siguiente, al inicio del ensayo, el medio de retira con golpecitos de las células y los pocillos se lavan una vez con 50 μL /pocillo de tampón de ensayo (1X disolución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato de sodio ni rojo fenol, 20 mM HEPES, pH 7,3). El agente de tinción de potencial de membrana se añade a cada pocillo de la placa de 96 pocillos (50 μL /pocillo), de una muestra recién diluida de la preparación madre (ahora a una concentración 4X) en el tampón de ensayo. Las células se incuban a 37°C en la oscuridad durante 30-60 min, antes de medir su fluorescencia.

En este ensayo estándar de potencial de membrana, la placa de 96 pocillos que contiene células cargadas con agente de tinción se carga directamente en el lector de placas sin aspirar la disolución de agente de tinción y sin ningún lavado adicional de las células. La fluorescencia de las células se mide usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}[®] o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan con una fuente bien de láser o luz PMT (Longitud de onda de excitación = 510-545 nm) y las emisiones se filtran (Longitud de onda de emisión = 565-625 nm). Las adiciones de los compuestos (en primer lugar, 50 μL /pocillo de una placa madre 4X) y los activadores de canal (después, 100 μL /pocillo de una disolución madre 2X) en este ensayo cinético se realizan en el lector de placas de fluorescencia y los resultados, expresados como unidades relativas de fluorescencia (RFU), se capturan mediante disparos de cámara cada 1-3 seg., se exponen en tiempo real y se almacenan. Generalmente, hay una línea base de 15 seg., con disparos de cámara tomados cada 1,5 seg., después se añaden los compuestos de ensayo, se realiza otra línea base de 120 seg., con disparos de cámara tomados cada 3 seg.; y finalmente, se añade la disolución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). El incremento en la amplitud de fluorescencia, que resulta de la detección del cambio en el potencial de membrana, se captura durante ~120 seg. a partir de ese momento. Los resultados se expresan en unidades relativas de fluorescencia (RFU) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación: o el máximo menos el mínimo durante el periodo completo de la estimulación; o tomando el área bajo la curva para periodo completo de la estimulación.

El ensayo puede realizarse también como un ensayo de cribado, con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 μM) sólo en uno o dos pocillos de una placa multi-pocillo durante el cribado primario. Los aciertos en este cribado se perfilan típicamente más exhaustivamente (múltiples veces), se someten a ensayos de respuesta a la dosis o competición y se ensayan en contra cribados frente a otros canales de sodio dependientes de voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.

Ensayo de electrofisiología

Células: Las células HEK-293 que expresan $\text{hNa}_v1.7$ se sembraron en placas en placas de cultivo de 35 mm pre-recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo DMEM estándar (Mediatech, Inc., Herndon, VA) y se incubaron en un incubador con 5% CO_2 a 37°C. Las células cultivadas se usaron aproximadamente 12-48 horas después de la siembra en placas.

Electrofisiología: En el día del experimento, la placa de 35 mm se puso en la platina de un microscopio invertido equipado con un sistema de perfusión que perfunde continuamente la placa de cultivo con medio de grabación fresco. Se usó un sistema de superfusión dirigido por gravedad para aplicar las disoluciones de ensayo directamente

en la célula que se evaluaba. Este sistema consiste en una matriz de pipetas de vidrio conectada a un conversor horizontal motorizado. La salida del disparador se puso aproximadamente 100 μm de la célula de interés.

Se registraron corrientes de células totales usando la configuración de registro zonal de célula completa usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Foster City CA), conversor 1322A A/D (Axon Instruments) y software pClamp (v.8; Axon Instruments) y se almacenó en un ordenador personal. Se formaron "gigaseals" (sellos de alta resistencia) y la configuración de célula completa se estableció en modo de fijación de voltaje, y las corrientes de membrana generadas por $\text{hNa}_v1.7$ se registraron en modo sin interrupción. Las pipetas de vidrio de borosilicato tienen valores de resistencia entre 1,5 y 2,0 $\text{M}\Omega$ cuando se llenan con disolución de pipeta y la resistencia en serie ($< 5 \text{ M}\Omega$) se compensó 75-80%. Las señales se muestrearon a 50 kHz y se filtraron en paso bajo a 3 kHz.

- 5
- 10 *Protocolos de voltaje:* Después de establecer la configuración de célula completa en modo de fijación de voltaje, se corrieron protocolos de voltaje para establecer el 1) potencial de ensayo, 2) potencial de fijación, y 3) el potencial de acondicionamiento para cada célula.

Después de establecer la configuración de célula completa en modo de fijación de voltaje, se corrió un protocolo I-V estándar para determinar el potencial al que se incita la corriente máxima (I_{max}). Este potencial fue el potencial de ensayo (V_i). Para determinar un potencial de acondicionamiento al que el 100% de los canales estaban en el estado inactivado, se corrió un protocolo de inactivación de estado estacionario (SSIN) estándar usando una serie de quince prepulsos despolarizantes de 100 ms de duración, incrementando en etapas de 10 mV, seguido inmediatamente de un pulso de ensayo de 5ms, V_i a V_{max} . Este protocolo también permitió la determinación del potencial de fijación al que todos los canales están en el estado de reposo.

- 15
- 20 Para que los compuestos causen un retraso en la recuperación de la inactivación, se generó una estimación de la afinidad para el estado inactivado del canal (K_i) usando el protocolo siguiente. Desde el potencial de fijación negativo, sin inactivación residual, la célula se despolarizó hasta el voltaje de acondicionamiento durante 2-5 segundos, se volvió al potencial de fijación negativo durante 10-20 ms para atenuar la inactivación rápida y después se despolarizó hasta el potencial de ensayo durante ~ 15 ms. Este protocolo de voltaje se repitió cada 10-15 segundos, primero para establecer una línea base en ausencia del compuesto de ensayo, después en presencia del compuesto de ensayo.

Después de establecer una línea base estable, el compuesto de ensayo se aplicó y se evaluó el bloqueo de la corriente incitada por el pulso de ensayo. En algunos casos, se aplicaron múltiples concentraciones acumulativas para identificar una concentración que bloqueaba entre 40-60% de esta corriente. Se intentó el lavado del compuesto por superfusión con la disolución control una vez se observó un bloqueo estacionario. Se calculó una estimación del K_i como sigue:

$$K_i = [\text{fármaco}] * \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 1}$$

en la que [fármaco] es la concentración de un fármaco, y

$$FR = I(\text{después de fármaco}) / I(\text{control}), \quad \text{Ec. 2}$$

- 35 en la que I es el pico de la amplitud de corriente. Si se usaron múltiples concentraciones, K_i se determinó a partir del ajuste de una ecuación logística a FR representados frente a las concentraciones de fármaco correspondientes.

En la alternativa, el protocolo de fijación de voltaje para examinar las corrientes de $\text{hNa}_v1.7$ fue como sigue. En primer lugar, se ensayó la relación corriente-voltaje estándar pulsando la célula desde el voltaje de fijación (V_h) de -120 mV por una serie de pulsos de ensayo cuadrados de 5 mseg de duración incrementando en etapas de +10 mV sobre el intervalo de voltaje de membrana de -90 mV a +60 mV en el ritmo de estimulación de 0,5 Hz. Este procedimiento determina el voltaje que incita la máxima corriente (V_{max}). En segundo lugar, V_h se re-ajustó a -120 mV y se tomó una curva de inactivación de estado estacionario (SSIN) por el protocolo de doble pulso estándar: se incremento un pre-pulso despolarizante de 100 ms en etapas de +10 mV (intervalo de voltaje de -90 mV a 0 mV) seguido inmediatamente del pulso de ensayo de 5 ms de duración hasta -10 mV a ritmo de estimulación de 0,2 Hz. Este procedimiento determina el voltaje de la inactivación completa (V_{completa}). En tercer lugar, la célula se estimuló repetidamente con el protocolo siguiente, primero en ausencia del compuesto de ensayo después en su presencia. El protocolo consistió en la despolarización de la célula desde el potencial de fijación de -120 mV hasta el valor V_{completo} durante 4,5 segundos, después repolarización de la célula hasta el potencial de fijación durante 10 ms antes de aplicar el pulso de ensayo hasta la V_{max} durante 5 ms. La cantidad de inhibición producida por el compuesto de ensayo se determinó comparando la amplitud de corriente incitada por el pulso de ensayo en ausencia y presencia del compuesto.

En una alternativa adicional, el protocolo de fijación del clamp para examinar corrientes de $\text{hNa}_v1.7$ fue como sigue. Después de establecer la configuración de célula completa en modo fijación de voltaje, se corrieron dos protocolos de voltaje para establecer: 1) el potencial de fijación; y 2) el potencial de ensayo para cada célula.

- 55 *Bloqueo en reposo:* Para determinar un potencial de membrana al que la mayoría de los canales están en estado de reposo, se corrió un protocolo de inactivación de estado estacionario (SSIN) estándar usando prepulsos de 100 ms x

etapas de despolarización de 10 mV. El potencial de fijación para ensayar el bloqueo en reposo (V_{h1}) fue 20 mV más hiperpolarizado que el primer potencial en el que se observó la inactivación con el protocolo de inactivación.

A partir de este potencial de fijación, se corrió un protocolo I-V estándar para determinar el potencial al que se incita la máxima corriente (I_{max}). Este potencial fue el potencial de ensayo (V_t). El protocolo de ensayo de los compuestos fue una serie de despolarizaciones de 10 ms desde el V_{h1} (determinado a partir del SSIN) al V_t (determinado a partir del protocolo I-V) repetido cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea base estable, se aplicó una concentración alta de un compuesto de ensayo (la mayor concentración que permita la solubilidad o que proporciona ~50% de bloqueo) y se evaluó el bloqueo de la corriente. Se intentó el lavado del compuesto por superfusión con disolución control una vez se observó el bloqueo de estado estacionario. La respuesta fraccionada se calculó como sigue:

$$K_f = [\text{fármaco}] * \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 3}$$

en la que [fármaco] es la concentración de un fármaco, y

$$FR = I(\text{después de fármaco}) / I(\text{control}), \quad \text{Ec. 2}$$

en la que I es el pico de la amplitud de corriente y se usó para estimar la constante de disociación del bloqueo en reposo, K_f .

Bloqueo de canales inactivados: Para evaluar el boqueo de canales inactivados, el potencial de fijación se despolarizó de manera que el 20-50% de la amplitud de corriente se redujo cuando se pulsó hasta el mismo V_t que anteriormente. La magnitud de esta despolarización depende de la amplitud de corriente inicial y la velocidad de pérdida de corriente debida a inactivación lenta. Éste fue el segundo potencial de fijación (V_{h2}). La reducción de corriente se registró para determinar la fracción de canales disponibles a este potencial (h).

$$h = I @ V_{h2} / I_{max}. \quad \text{Ec. 4}$$

A este voltaje de membrana, una proporción de los canales estaba en el estado inactivado, y así la inhibición por un bloqueador incluye la interacción con canales tanto en reposo como inactivados.

Para determinar la potencia del compuesto de ensayo en los canales inactivados, se incitaron una serie de corrientes por etapas de voltaje de 10 ms de V_{h2} a V_t cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea base estable, se aplicó la concentración baja del compuesto. En algunos casos, tendrán que aplicarse múltiples concentraciones acumulativas para identificar una concentración que bloquea entre el 40-60% de la corriente. Se intenta el lavado para re-establecer la línea base. Las respuestas fraccionadas se midieron respecto a una línea base proyectada para determinar K_{app} .

$$K_{app} = [\text{fármaco}] * \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 5}$$

en la que [fármaco] es la concentración de un fármaco.

Este valor K_{app} , junto con los valores K_f y h calculados, se usaron para calcular la afinidad del compuesto para los canales inactivados (K_i) usando la ecuación siguiente:

$$K_i = (1 - h) / ((1 / K_{app}) - (h / K_f)). \quad \text{Ec. 6}$$

Disoluciones y productos químicos: Para los registros electrofisiológicos, la disolución externa fue bien DMEM estándar suplementado con 10 mM HEPES (pH ajustado a 7,34 con NaOH y la osmolaridad ajustada a 320) o disolución salina de Tyrodes (Sigma, EEUU) suplementada con 10 mM HEPES (pH ajustado a 7,4 con NaOH; osmolaridad = 320). La disolución de pipeta interna contenía (en mM): NaCl (10), CsF (140), $CaCl_2$ (1), $MgCl_2$ (5), EGTA (11), HEPES (10; pH 7,4, 305 mOsm). Los compuestos se prepararon en primer lugar como series de disoluciones madre en DMSO y después se disolvieron en disolución externa; el contenido de DMSO en las diluciones finales no superó el 0,3%. A esta concentración, el DMSO no afectó las corrientes de sodio. La disolución de vehículo usada para establecer la línea base también contenía 0,3% DMSO.

Análisis de los datos: Los datos se analizaron fuera de línea usando software Clampfit (pClamp, v.8; Axon Instruments) y se representaron usando software GraphPad Prizm (v. 4.0).

Ensayo in vivo para dolor

Los compuestos pueden ensayarse para su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina como se describe en Hunskaar *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Pueden usarse ratones Swiss Webster NIH macho (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) en todos los experimentos. La comida se retira el día del experimento. Los ratones se ponen en frascos de Plexiglás durante al menos 1 hora para aclimatarse al entorno. Después del periodo de aclimatación, los ratones se pesan y se les proporciona bien el compuesto de interés administrado i.p. p p.o., o el volumen apropiado de vehículo (por ejemplo, 10% Tween-80 ó 0,9% disolución salina, y otros vehículos farmacéuticamente aceptables) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación

p.o., se inyecta a los ratones formalina (20 µL de disolución de formaldehído al 5% en disolución salina) en la superficie dorsal de la pata posterior derecha. Los ratones se transfieren a los frascos de Plexiglás y se monitorizan para la cantidad de tiempo dedicado a lamido o mordida de la pata inyectada. Los periodos de lamido y mordida se registran en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se hacen de una manera ciega durante el ciclo de luz. La fase temprana de la respuesta a formalina se mide como lamido/mordida entre 0-5 minutos, y la fase tardía se mide de 15-50 minutos. Las diferencias entre los grupos tratados con vehículo y fármaco pueden analizarse por análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Un valor P <0,05 se considera significativo. Se considera que los compuestos son eficaces para tratar dolor agudo y crónico si tienen actividad en el bloqueo tanto de la fase temprana como segunda de actividad de lamido de la pata inducida por formalina.

Ensayos *in vivo* para dolor inflamatorio o neuropático

Animales de ensayo: Cada experimento usa ratas que pesan entre 200-260 g al inicio del experimento. Las ratas se estabulan por grupos y tienen acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de ensayo cuando el alimento se retira durante 16 horas antes de la dosificación. Un grupo control actúa como una comparación de las ratas tratadas con un compuesto de las Fórmulas I-XVI. Al grupo control se le administra el vehículo tal y como se usa para el compuesto de ensayo. El volumen de vehículo administrado al grupo control es el mismo que el volumen del vehículo y compuesto de ensayo administrado al grupo de ensayo.

Dolor inflamatorio: Para evaluar las acciones de los compuestos de las Fórmulas I-XVI en el tratamiento de dolor inflamatorio, se usa el modelo de dolor inflamatorio de adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación inducida por FCA de la pata posterior de la rata está asociada con el desarrollo de hiperalgesia inflamatoria persistente mecánica y térmica y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (Bartho *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342: 666-670 (1990)). Se administra en la pata posterior izquierda de cada animal una inyección intraplantar de 50 µL de 50% FCA. 24 horas después de la inyección, el animal se evalúa para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el umbral de retirada de la pata (PWT), o a estímulos térmicos nocivos determinando la latencia de retirada de la pata (PWL), como se describe a continuación. Se administra entonces a las ratas una única inyección bien del compuesto de ensayo ó 30 mg/Kg de un compuesto control positivo (indometacina). Las respuestas a estímulos mecánicos o térmicos nocivos se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración (admin). El porcentaje de reversión de hiperalgesia para cada animal se define como:

$$\% \text{ reversión} = \frac{[(\text{PWT o PWL post administración}) - (\text{PWT o PWL pre-administración})]}{[(\text{PWT o PWL en la línea base}) - (\text{PWT o PWL pre-administración})]} \times 100$$

Dolor neuropático: Para evaluar las acciones de los compuestos de ensayo para el tratamiento del dolor neuropático puede usarse el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de la ligación parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer *et al.*, *Pain* 43: 205-218 (1990)). La ligación parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de anestesia, el muslo izquierdo de la rata se afeita y el nervio ciático se expone a nivel alto del muslo a través de una incisión pequeña y se aclara cuidadosamente de tejidos conectivos circundantes en el sitio cercano al trocánter justo distal al punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una mini-aguja curvada 3/8, de corte reverso y se liga firmemente de manera que se mantiene 1/3 a 1/2 dorsal del grosor del nervio en la ligación. La herida se cierra con una única sutura muscular (nailon 4-0 (Vicryl)) y pegamento de tejido vetbond. Después de la cirugía, el área de la herida se espolvorea con polvo de antibiótico. Las ratas con tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto en que el nervio ciático no se manipula. Después de la cirugía, los animales se pesan y se ponen en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales se devuelven a sus jaulas de inicio hasta que empieza el ensayo de comportamiento. Los animales se evalúan para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea base), inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de la administración del fármaco para la pata posterior del animal. El porcentaje de reversión de hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ reversión} = \frac{[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{PWT en la línea base}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de la ligación del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por

inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de anestesia, se hace una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan del proceso espinoso en los niveles L₄-S₂. El proceso transversal L₆ se retira cuidadosamente con una pareja de pinzas gubias pequeñas para identificar visualmente los nervios espinales L₄-L₆. El o los nervios espinales izquierdos L₅ (o L₅ y L₆) se aíslan y se ligan firmemente con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas con tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto en que el o los nervios espinales no se manipulan. Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s.c.) de disolución salina o lactato de ringer, el área de la herida se espolvorea con polvo de antibiótico y se mantienen en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales se devuelven a sus jaulas de inicio hasta que empieza el ensayo de comportamiento. Los animales se evalúan para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea base), inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de las Fórmulas I-XVI para la pata posterior izquierda del animal. Los animales también pueden evaluarse para respuesta a estímulos térmicos nocivos o para alodinia táctil, como se describe a continuación. El modelo de Chung para dolor neuropático se describe en Kim *et al.*, *Pain* 50(3): 355-363 (1992).

Alodinia táctil: La sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos puede medirse en animales para evaluar la alodinia táctil. Las ratas se transfieren a una jaula de ensayo elevada con un suelo de tela metálica y se deja que se aclimaten durante cinco a diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar de la pata posterior para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso de pandeo de 9,1 gms (valor log ,96) y se aplica hasta cinco veces para observar si incita una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada, se aplicará el siguiente filamento más ligero en la serie hasta cinco veces para determinar si también podría incitar una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos posteriores más ligeros hasta que no hay respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que incita una respuesta. Si el animal no tiene una respuesta de retirada del filamento inicial de 9,1 gms, los filamentos posteriores de peso incrementado se aplican hasta que un filamento incita una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se hacen tres medidas en cada punto de tiempo para producir una determinación del umbral de retirada medio. Los ensayos pueden realizarse antes de, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgia mecánica: La sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos puede medirse en animales usando el ensayo de presión en la pata para evaluar la hiperalgia mecánica. En ratas, los umbrales de retirada de la pata posterior ("PWT"), medidos en gramos, en respuesta a estímulos mecánicos nocivos se determinan usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia), como se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). La pata de la rata se pone en una plataforma pequeña, y se aplica peso de una manera gradual hasta un máximo de 250 gramos, El punto final se toma como el peso al que la pata es completamente retirada. Se determina PWT una vez para cada rata en cada punto de tiempo. PWT puede medirse sólo en la pata dañada, o tanto en la pata dañada como no dañada. En una realización no limitativa, la hiperalgia mecánica asociada con dolor inducido por daño nervioso (dolor neuropático) puede evaluarse en ratas. Las ratas se ensayan antes de la cirugía para determinar un PWT de línea base, o normal. Las ratas se ensayan de nuevo 2 a 3 semanas después de la cirugía, antes de, y a diferentes tiempos después (por ejemplo, 1, 3, 5 y 24 hr) de la administración del fármaco. Un incremento en PWT después de la administración del fármaco indica que el compuesto de ensayo reduce la hiperalgia mecánica.

Ensayo *in vivo* para actividad anti-convulsiónante

Los Compuestos de la Invención pueden ensayarse para actividad anticonvulsiónante *in vivo* después de la inyección i.v., p.o., o i.p. usando cualquiera de varios ensayos anticonvulsiónantes en ratones, incluyendo el ensayo de convulsiones por electrochoque máximo (MES). Las convulsiones por electrochoque máximo se inducen en ratones NSA macho que pesan entre 15-20 g y en ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200-225 g por la aplicación de corriente (para ratones: 50 mA, 60 pulsos/seg, anchura de pulso 0,8 mseg, 1 seg de duración, D.C.; para ratas 99 mA, 125 pulsos/seg, anchura de pulso 0,8 mseg, 2 seg de duración, D.C.) usando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Los ratones están sujetos por la sujeción de la piel suelta de su superficie dorsal y los electrodos corneales recubiertos con disolución salina se mantienen ligeramente contra las dos córneas. Se deja que las ratas se muevan libremente en la parte superior de la mesa de laboratorio y se usan electrodos con clip de oreja. Se aplica corriente y los animales se observan durante un periodo de hasta 30 segundos para la aparición de una respuesta extensora tónica de la extremidad posterior. Una convulsión tónica se define como una extensión de la extremidad posterior superior a 90 grados desde el plano del cuerpo. Los resultados pueden tratarse de una manera cuántica.

Composiciones farmacéuticas

Aunque un Compuesto de la Invención puede administrarse a un mamífero en la forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente, el compuesto se administra preferiblemente como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo puede seleccionarse de excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas en el alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un Compuesto de la Invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para conseguir su propósito terapéutico pretendido. Aunque las necesidades individuales pueden variar, una determinación de los intervalos óptimos de cantidades efectivas de cada compuesto está en la experiencia de la técnica. Típicamente, un compuesto puede administrarse a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, oralmente a una dosis de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 1.500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, por día para tratar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un Compuesto de la Invención administrada a un mamífero es de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste. Para inyección intramuscular, la dosis es típicamente aproximadamente la mitad de la dosis oral.

Una dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, y preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces diariamente, por ejemplo, como uno o más comprimidos o cápsulas, conteniendo cada una de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un Compuesto de la Invención. Principalmente, entre dichos animales están los mamíferos, por ejemplo, seres humanos y animales de compañía, aunque no se pretende que la invención esté así limitada.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por cualquier medio que consiga su propósito pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por la ruta oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosificación administrada y la ruta de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del sujeto particular, y teniendo en cuenta factores tales como edad, sexo, salud, y peso del receptor, afección o trastorno que se va a tratar, clase de tratamiento concurrente, si existe, frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multiparticulados extruídos que comprenden el Compuesto de la Invención.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse rectalmente, y se formula en supositorios.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por inyección.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse transdérmicamente.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por inhalación o por administración intranasal o transmucosal.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por la ruta intravaginal.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 75 por ciento en peso, de compuesto o compuestos activos.

Un método de la presente invención, tal como un método para tratar un trastorno que responde al bloqueo de canales de sodio en un animal que lo necesita, puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un Compuesto de la Invención. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

Las cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos son conocidas para los expertos en la técnica. Sin embargo, está dentro del alcance del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad efectiva óptimo del otro agente terapéutico.

Un Compuesto de la Invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, de forma sinérgica. Alternativamente, el segundo agente terapéutico puede usarse para tratar un trastorno o afección que es diferente del trastorno o afección para el que se está administrando el primer agente terapéutico, y trastorno o afección que puede ser o no una afección o trastorno como se define en la presente memoria. En una realización, un Compuesto de la Invención se administra concurrentemente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, puede administrarse una única composición que comprende tanto una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-XVI, como una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además una

composición farmacéutica que comprende una combinación de un Compuesto de la Invención, el segundo agente terapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-XVI, y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico pueden administrarse concurrentemente. En otra realización se administra una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención antes de o posteriormente a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de la Invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de la Invención ejerce su efecto terapéutico para tratar un trastorno o afección.

El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente antimigraña, un inhibidor de Cox-II, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsionante, un antidepresivo, un agente anticáncer, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar ansiedad, un agente para tratar epilepsia, un agente para tratar una convulsión, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una afección prurítica, un agente para tratar psicosis, un agente para tratar ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómito, un agente para tratar disquinesia, o un agente para tratar depresión, o una mezcla de éstos.

Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, quetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de éstos.

En determinadas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de éstos.

Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de éstos. Los ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acético, incluyendo indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acético, incluyendo tolmetina, diclofenac, y quetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAID, véase Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, en Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol. II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995) que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad. Los inhibidores de Cox- II e inhibidores de 5-lipooxigenasa adecuados, así como combinaciones de éstos, se describen en la Patente U.S. No. 6.136.839, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Los ejemplos de inhibidores de Cox II útiles incluyen, pero no están limitados a, rofecoxib y celecoxib.

Los ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen pero no están limitados a, aliproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonazina, quetanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptan, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptan, sumatriptan, timolol, trazodona, zolmitriptan, y mezclas de éstos.

Los ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos útiles incluyen, pero no están limitados a, acebutolol, alprenolol, amosulablol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, hidrocloruro de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol,

metoprolol, moprolool, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfmalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

5 Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no están limitados a, acetilfenoturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

15 Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no están limitados a, binadalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, hidrocloreto de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, nialamida, octamoxina, fenolizina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirido, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina, y zimeldina.

25 Los ejemplos de agentes anticáncer útiles incluyen, pero no están limitados a, acivicina, aclarubicina, hidrocloreto de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleuquina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, hidrocloreto de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, hidrocloreto de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, y cisplatino.

Los agentes terapéuticos útiles para tratar un trastorno adictivo incluyen, pero no están limitados a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, o un antagonista de serotonina.

35 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo incluyen, pero no están limitados a, carbidopa/levodopa, pergolide, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, e hidrocloreto de y trihexifenidilo.

40 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la ansiedad incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam; agentes no benzodiazepina, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplon; tranquilizantes, tales como barbituatos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato.

45 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar epilepsia o convulsiones incluyen, pero no están limitados a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gamma-vinil GABA, acetazolamida, y felbamato.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar ictus incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes tales como heparina, agentes que rompen los coágulos tales como estreptoquinasa o activador del plasminógeno tisular, agentes que reducen la hinchazón tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

50 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una afección prurítica incluyen, pero no están limitados a, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los proporcionados más adelante; mentol; canfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistaminas.

55 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar psicosis incluyen, pero no están limitados a, fenotiazinas tales como hidrocloreto de clorpromazina, besilato de mesoridazina, e hidrocloreto de toridazina; tioxantenos tales como clorprotixeno e hidrocloreto de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; hidrocloreto de molindona; pimozide; y ziprasidona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar ALS incluyen, pero no están limitados a, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonazepán y dantroleno.

5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos cognitivos incluyen, pero no están limitados a, agentes para tratar demencia tales como tacrina; donapezil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridazina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los proporcionados más adelante.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una migraña incluyen, pero no están limitados a, sumatriptan; metisergide; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueadores tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar vómitos incluyen, pero no están limitados a, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar disquinesia incluyen, pero no están limitados a, reserpina y tetrabenazina.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar depresión incluyen, pero no están limitados a, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamino oxidasa tales como isocarboxazid, pargilina, fenolizina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

20 Una composición farmacéutica de la presente invención se fabrica preferiblemente de una manera que en sí misma será conocida a la vista de la presente descripción, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulado, preparación de grageas, disolución, extrusión, o liofilización convencionales. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

25

30 Los excipientes adecuados incluyen materiales de relleno tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrógeno fosfato de calcio), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, o almidón de patata), gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, puede añadirse uno o más agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinil pirrolidona entrecruzada, agar, o ácido alginico o una sal de éste, tal como alginato de sodio.

35 Los auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de éste (por ejemplo estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilén glicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, pueden usarse disoluciones de preparaciones adecuadas de celulosa tal como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Pueden añadirse agentes de tinción o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para identificación o con el fin de caracterizar las combinaciones de las dosis del compuesto activo.

40

45 Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, o cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener un compuesto en la forma de gránulos, que puede mezclarse con materiales de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes, o en la forma de multiparticulados extruidos. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

50 Las preparaciones farmacéuticas posibles para administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de compuesto activo con un material de base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilén glicol, o hidrocarburo de parafina.

55 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas del compuesto activo en una forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, disolución alcalina, o disolución ácida. Alternativamente, puede prepararse una suspensión del compuesto activo como una suspensión aceitosa. Los

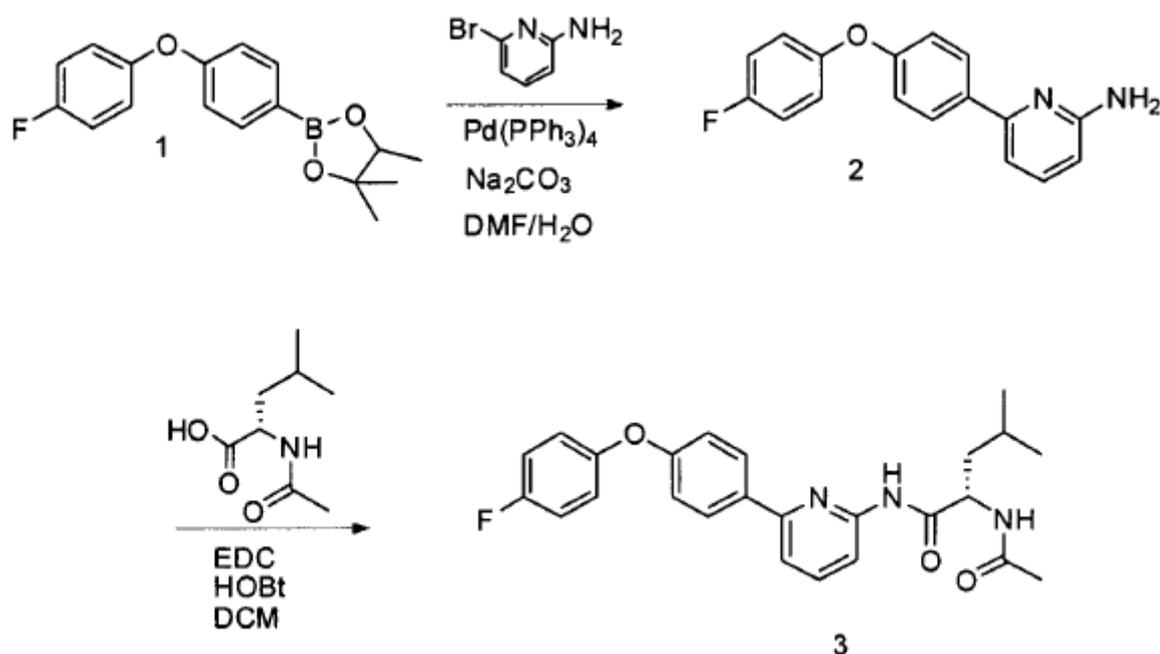
disolventes lipofílicos o vehículos adecuados para dicha suspensión pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietileno glicol tal como polietileno glicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Síntesis de (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida

Esquema 1



10

Compuesto 2: Se disolvieron 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (compuesto 1; 368 mg, 1,4 mmoles), 6-bromopiridin-2-amina (250 mg, 1,4 mmoles) y carbonato de sodio (1,2 g, 11,2 mmoles) en DMF/H₂O (15 mL). Se añadió a esto tetraquis(trifenilfosfina) paladio (81 mg, 0,07 mmoles) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30% EtOAc en hexano) para proporcionar 6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina como un aceite amarillo claro (372 mg, 92%). R_f = 0,6, eluyente (1:1 EtOAc:hexanos), LC/MS: m/z = 281 [M+H]⁺.

15

En un procedimiento alternativo, a una disolución de 6-bromopiridin-2-amina (4,329 g, 25,02 mmoles, Aldrich) en dioxano (150 mL) se añadió compuesto 1 (7,88 g, 25,08 mmoles), disolución acuosa 2M Na₂CO₃ (25 mL, 50 mmoles) y PdCl₂(dppf) (1,027 g, 1,26 mmoles). El recipiente de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno toda la noche. Después de enfriar, la reacción se repartió entre 100 mL de EtOAc y 50 mL de agua. La capa orgánica se lavó una vez con 25 mL de disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 20-50% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar 6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina como un aceite amarillo claro espeso (5,994 g, 21,38 mmoles, rendimiento 85%, LC/MS: m/z = 281,2 [M+H]⁺).

25

Compuesto 3: Una mezcla de AcN-(L)-Leu-OH (Sigma-Aldrich, 61,9 mg, 0,36 mmoles), EDC (82 mg, 0,43 mmoles), HOBt (58,0 mg, 0,43 mmoles) en DCM seco se agitó durante 1h y se añadió a esto el compuesto 2 (100 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se dejó con agitación toda la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, se paró con NH₄Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo aceitoso. El residuo se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en DCM con 1% NH₄OH) para proporcionar (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida (compuesto 3) como un sólido blanco (61 mg, 39%). LC/MS: m/z = 436 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (s, br, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93-7,02 (m, 6H), 5,90 (br, s, 1H), 4,53-4,66 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H). A no ser que se indique

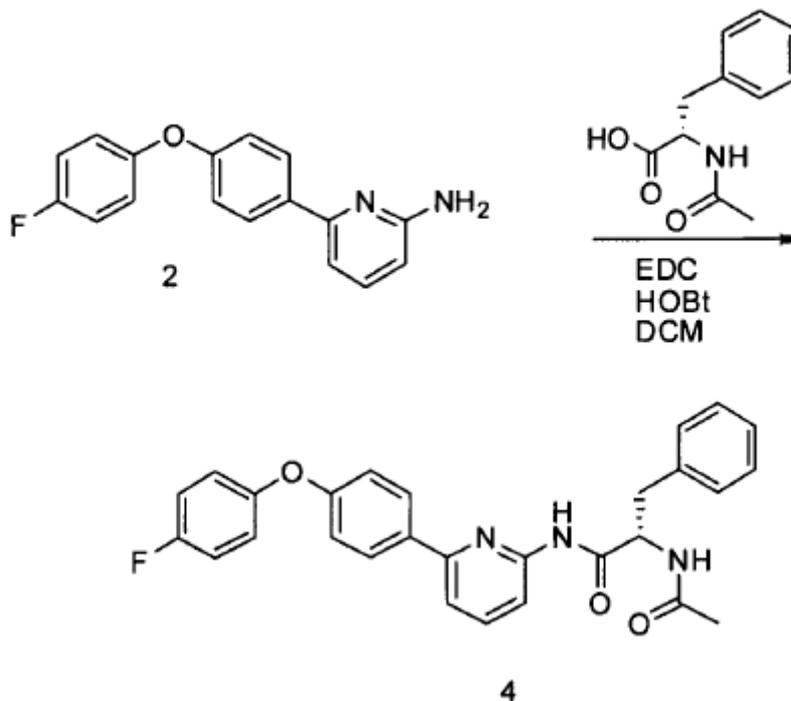
35

otra cosa todos los desplazamientos químicos en ^1H RMN reportados en la presente memoria se indican por la escala delta (δ).

EJEMPLO 2

Síntesis de (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-fenilpropanamida

5 Esquema 2

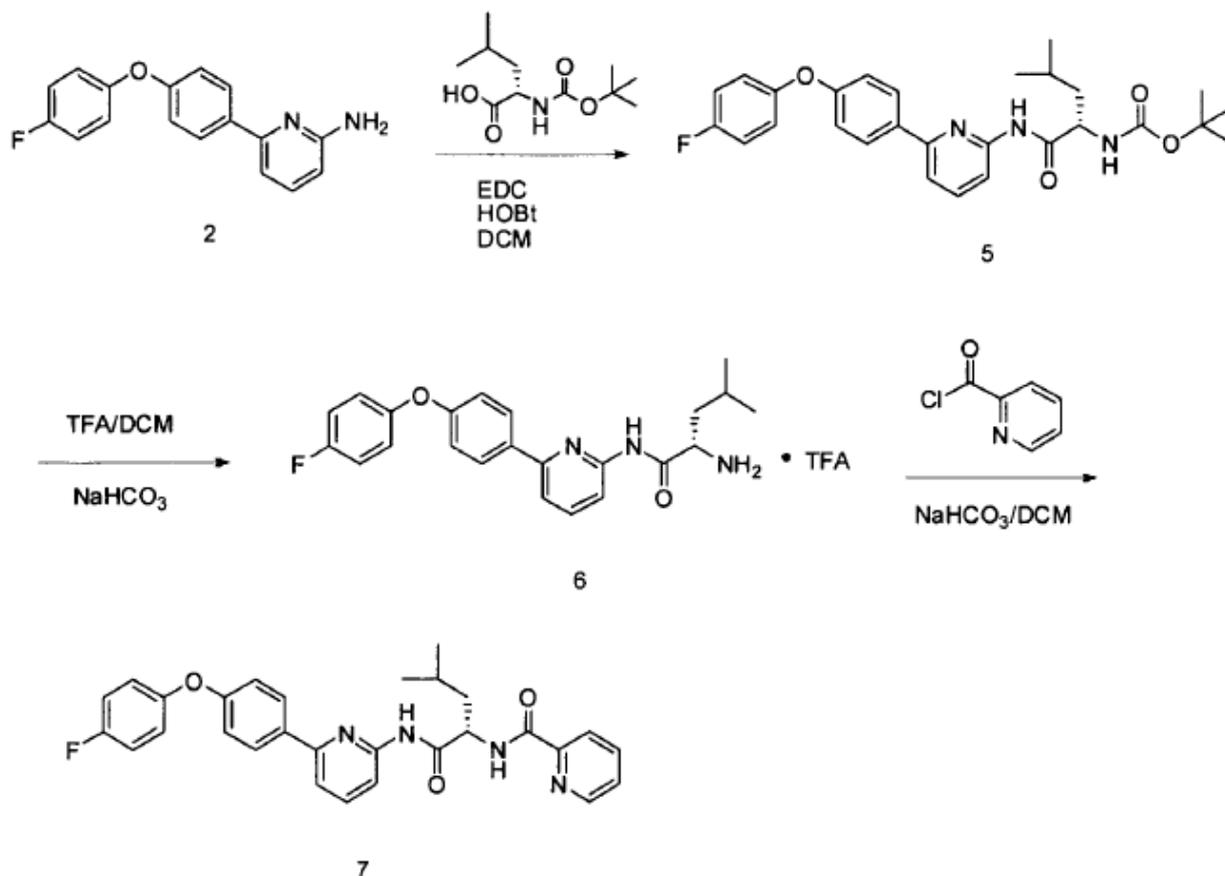


Compuesto **4**: Una mezcla de AcN-(L)-Phe-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 74,5 mg, 0,36 mmoles), EDC (82 mg, 0,43 mmoles), HOBt (58,0 mg, 0,43 mmoles) en DCM seco se agitó durante 1h y se añadió a esto el compuesto **2** (100 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente (67% de conversión por análisis de LC/MS) y se paró con NH_4Cl . La capa acuosa se extrajo con EtOAc y CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo sólido. El residuo crudo se purificó por TLC preparativa (1^a purificación: 50% EtOAc en hexanos; 2^a purificación: 10% MeOH en DCM con 1% NH_4OH) para proporcionar (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-fenilpropanamida (compuesto **4**) como un sólido blanco (26 mg, 15%). LC/MS: $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,46-8,45 (br, s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,4$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24-7,37 (m, 6H), 7,02-7,12 (m, 6H), 6,13 (s, br, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

EJEMPLO 3

Síntesis de (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida

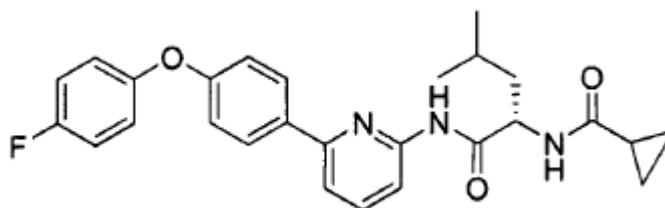
Esquema 3



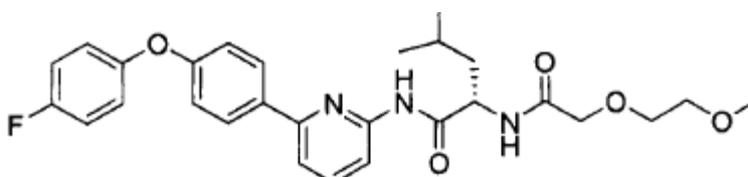
Compuesto 5: Una mezcla de Boc-Leu-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 4,17 g, 18,0 mmoles), EDC (4,1 g, 21,5 mmoles), HOBT (2,9 g, 21,5 mmoles) en DCM seco (300 mL) se agitó durante 1h a temperatura ambiente y se añadió a esto el compuesto 2 (5,0 g, 18,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, se paró con NH₄Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto 5 como un aceite amarillo claro (4,0 g, rendimiento 75% basado en el material de partida recuperado (2,0g)). LC/MS: m/z = 496 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,67 (br, s, 1H), 8,12 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,00-7,09 (m, 5H), 4,86 (br, s, 1H), 4,31 (br, s, 1H), 1,48-1,87 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,36 Hz, 6H).

Compuesto 6: El compuesto 5 (1,0 g, 2,0 mmoles) se disolvió en DCM seco (15 mL) y se trató con TFA (15 mL). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en una mezcla 5:1 de THF:MeOH (10 mL) y se añadió a esto NaHCO₃ (253 mg). La suspensión se agitó durante 10 min, se diluyó con DCM, y se filtró. El disolvente se evaporó y el compuesto 6 se obtuvo cuantitativamente como sal de TFA que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.

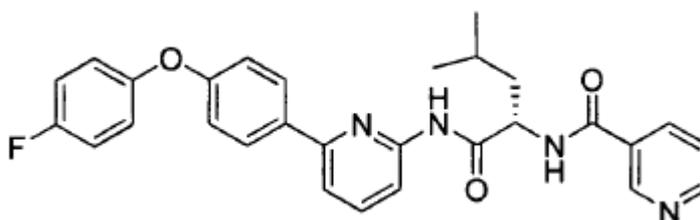
Compuesto 7: El compuesto 6 (50,0 mg, 0,10 mmoles) se trató con hidrocloreto de cloruro de picolinoilo (14,2 mg, 0,10 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM/ NaHCO₃ saturado. Después de que la reacción se completó, la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (10:1 DCM:MeOH) para proporcionar (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida (compuesto 7) (25mg, 51%). LC/MS: m/z = 499 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,9Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83-7,95 (m, 3H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,99-7,08 (m, 6H), 4,78-4,88 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 1H), 1,0 (t, J = 6,1 Hz, 6H).



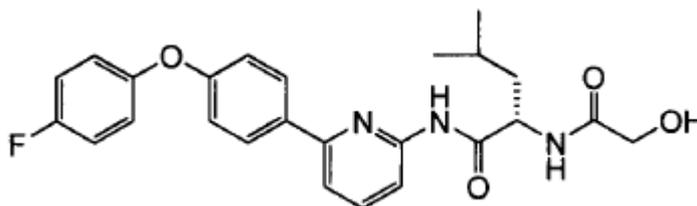
5 **Compuesto 8:** De una manera similar, el compuesto **6** (58,0 mg, 0,11 mmoles) se trató con cloruro de ciclopropanocarboxilo (12,0 mg, 0,11 mmoles) para proporcionar (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida (32 mg, 62%). LC/MS: $m/z = 463 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,77$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,89$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H), 6,99-7,11 (m, 6H), 6,04-6,15 (m, 1H), 4,63-4,73 (m, 1H), 1,56-1,88 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 1H), 0,94-1,06 (m, 8H), 0,79 (d, $J = 7,89$ Hz, 2H).



10 **Compuesto 9:** De una manera similar, el compuesto **6** (100,0 mg, 0,2 mmoles) se trató con cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (30,5 mg, 0,2 mmoles) para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-(2-metoxietoxi)acetamido)-4-metilpentanamida (65 mg, 65%). LC/MS: $m/z = 510 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,65 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,77$ Hz, 2H), 7,67 (t, $J = 7,89$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,02$ Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 6H), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 3,50$ Hz, 2H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,43-2,02 (m, 3H), 0,92 (t, $J = 6,14$ Hz, 6H).



15 **Compuesto 10:** De una manera similar, el compuesto **6** (53,3 mg, 0,1 mmoles) se trató con hidrocloreto de cloruro de nicotínico (14,1 mg, 0,1 mmoles) para proporcionar (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)nicotinamida (2,7 mg, 5,0 %). LC/MS: $m/z = 499 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 9,03 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,54, 5,26$ Hz, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 8,77$ Hz, 2H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,73 (t, $J = 8,11$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,24$ Hz, 1H), 6,91-7,10 (m, 6H), 4,82 (br, s, 1H), 1,65-1,85 (m, 3H), 0,94 (dd, $J = 4,17$ Hz, 6,14 Hz, 6H).



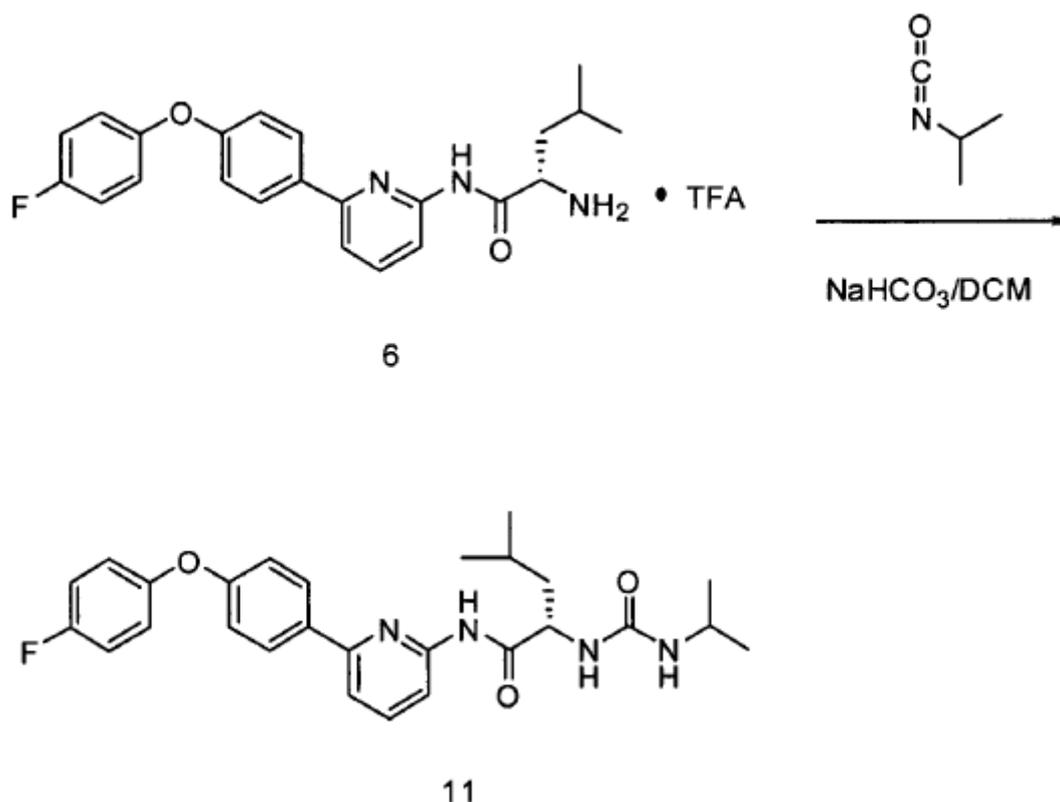
25 **Compuesto 90:** De una manera similar, el compuesto **6** (como la sal de HCl) (300 mg, 0,70 mmoles) se trató con ácido glicólico (53,2 mg, 0,7 mmoles) en presencia de EDC (160 mg, 0,84 mmoles), HOBT (113,4 mg, 0,84 mmoles), DIEA (0,13 mL, 0,7 mmoles) en DCM seco. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, se paró con NH_4Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y $CHCl_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2CO_3 anhidro y se concentró. El residuo aceitoso se purificó por TLC preparativa para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-4-metilpentanamida (201 mg, 64%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,02-8,07 (2H, m), 7,82 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,03-7,19 (6H, m), 4,72-4,73 (1H, m), 4,07 (12H, s), 1,72-1,80 (3H, m), 0,97-1,03 (6H, m); LC/MS: $m/z = 452,1 [M+H]^+$.

30

EJEMPLO 4

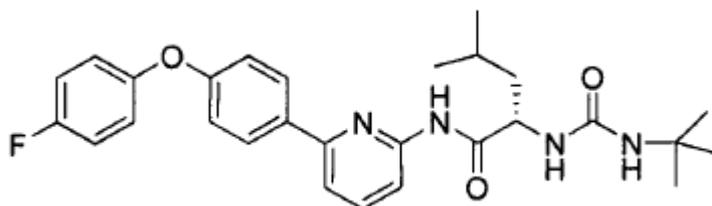
Síntesis de (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3-isopropilureido)-4-metilpentanamida

Esquema 4



- 5 Compuesto **11**: El compuesto **6** (100,0 mg, 0,2 mmoles) en una mezcla de DCM/NaHCO₃ saturado (1:1, 10 mL) se trató con isocianato de isopropilo (0,05 mL, 0,47 mmoles) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, la mezcla se diluyó con DCM y se secó sobre Na₂CO₃ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:hexano= 1:1) para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3-isopropilureido)-4-metilpentanamida como un sólido blanco (4,8 mg, 21%). LC/MS: m/z = 479 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,05 (d, J = 8,99 Hz, 3H), 7,81 (t, J = 8,33 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,01-7,19 (m, 6H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 1,56-1,82 (m, 3H), 1,15 (dd, J = 1,54 Hz, 6,58 Hz, 6H), 1,00 (dd, J = 2,41 Hz, 6,58 Hz, 6H).

-
- 15 Compuesto **12**: De una manera similar, el compuesto **6** (50,0 mg, 0,1 mmoles) se trató con cianato de potasio (31,6 mg, 0,39 mmoles) en agua y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂CO₃ anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (1:9 MeOH:DCM) para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metil-2-ureidopentanamida como un sólido blanco (17 mg, 33%). LC/MS: m/z = 437 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,07 (d, J = 8,99 Hz, 3H), 7,81 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,06-7,19 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,77 Hz, 2H), 4,41-4,48 (m, 1H), 1,56-1,87 (m, 3H), 1,01 (dd, J = 2,86 Hz, 6,58 Hz, 6H).
- 20

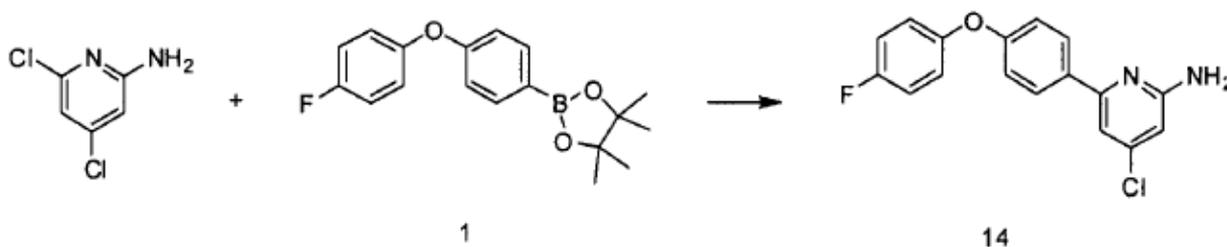


Compuesto **13**: De una manera similar, el compuesto **6** (439,0 mg, 0,87 mmoles) en una mezcla de DCM/NaHCO₃ saturado (1:1, 30 mL) se trató con isocianato de t-butilo (86 mg, 0,87 mmoles) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, la mezcla se diluyó con DCM y se secó sobre Na₂CO₃ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50% EtOAc en hexano) para proporcionar (S)-2-(3-(terc-butilureido)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida como un sólido blanco (268 mg, 62%). LC/MS: m/z = 493 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,78 (br, s, 1H), 8,10 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,99-7,10 (m, 6H), 4,75 (br, s, 1H), 4,44 (br, s, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,97 (d, J = 6,14 Hz, 6H).

10 EJEMPLO 5

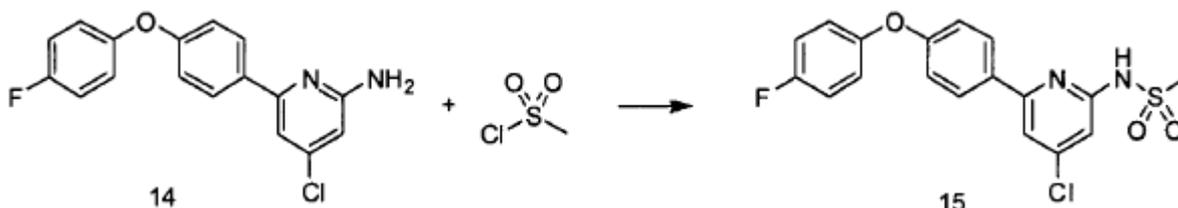
Síntesis de (S)-N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)metanosulfonamida

Esquema 5



Compuesto **14**: A una disolución de la 4,6-dicloropiridin-2-amina (1,636 g, 10,04 mmoles, Small Molecules, Inc.) en dioxano (100 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (compuesto **1**, 3,157 g, 10,05 mmoles), disolución acuosa 2M Na₂CO₃ (10,0 mL, 20,0 mmoles) y PdCl₂(dppf) (0,413 g, 0,51 mmoles). El recipiente se calentó a reflujo bajo nitrógeno toda la noche. Después de enfriar, la reacción se repartió entre 100 mL de EtOAc y 50 mL de agua. Los orgánicos se aislaron y la acuosa se extrajo una vez más con 25 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con 25 mL de disolución salina concentrada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 10-40% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para rendir 4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina (compuesto **14**) como un aceite amarillo espeso (2,215 g, 7,04 mmoles, rendimiento 70%, LC/MS: m/z = 315,1 [M+H]⁺).

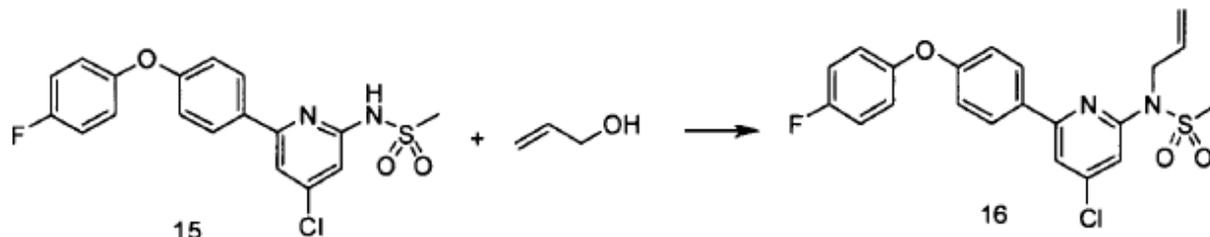
Esquema 6



Compuesto **15**: A una disolución del compuesto **14** (0,496 g, 1,58 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió iPr₂NEt (0,42 mL, 2,41 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,14 mL, 1,80 mmoles, Aldrich). Después de 3 días, se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,14 mL, 1,80 mmoles). Después de un día adicional, se añadieron más iPr₂NEt (0,42 mL, 2,41 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,10 mL, 1,29 mmoles) sucesivamente. Después de 2 días, la reacción se paró con 5 mL de 1N NaOH acuoso. Se añadió acetonitrilo (10 mL) a la mezcla de reacción y se calentó a 50°C durante 3 días. La reacción se enfrió y se repartió entre 50 mL de EtOAc y 25 mL de agua. La capa orgánica se lavó una vez con 25 mL de disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 10-40% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo se trituró con 5 mL de 10% EtOAc/hexanos, se filtró, y se lavó una vez con 2 mL de 10% EtOAc/Hexanos. El sólido se secó bajo vacío a 50°C para rendir N-(4-cloro-6-(4-(4-

fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida (compuesto **15**) como un polvo marrón oscuro (0,345 g, 0,878 mmoles, rendimiento 56%, LC/MS: $m/z = 393,2$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,88 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,42 (s, 3H).

Esquema 7

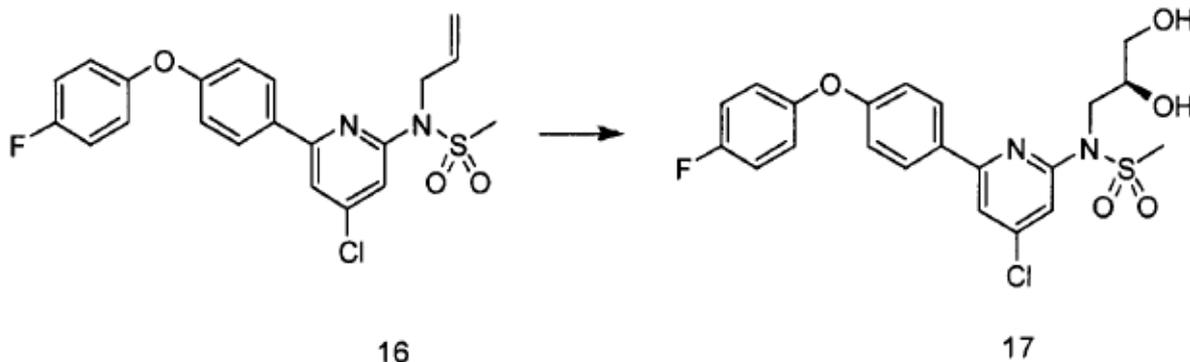


Compuesto **16**: A una disolución de trifetil fosfina (0,215 g, 0,82 mmoles, Aldrich) en THF (5 mL) se añadió una disolución al 40% de DEAD en tolueno (0,37 mL, 0,81 mmoles, Aldrich). Esta mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos y se añadió a una disolución del compuesto **15** (0,290 g, 0,74 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otros 2 minutos y se añadió alil alcohol (0,07 mL, 1,0 mmol, Aldrich). Después de 3 h a una cantidad adicional de trifetil fosfina (0,215 g, 0,82 mmoles) en THF (5 mL) se añadió una disolución al 40% de DEAD en tolueno (0,37 mL, 0,81 mmoles). Esta mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos y se añadió a la mezcla de reacción de sulfonamida. Después de 1 minuto, se añadió más alil alcohol (0,07 mL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-30% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar N-alil-N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida (compuesto **16**) como un aceite incoloro (0,311 g, 0,72 mmol, rendimiento 97%, LC/MS: $m/z = 433,0$ $[M+H]^+$).

10

15

Esquema 8



Compuesto **17**: A una suspensión lechosa de compuesto **16** (0,311 g, 0,72 mmoles) en iPrOH (10 mL) y agua (10 mL) se añadió AD-Mix α (0,978 g, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y se añadieron agua (10 mL) y AD-Mix α (0,981 g) adicionales. Después de agitar toda la noche se añadieron más iPrOH (10 mL), agua (10 mL), y AD-Mix α (0,978 g). Después de agitar toda la noche la reacción se repartió entre 200 mL de EtOAc y 50 mL de agua. La capa orgánica se lavó con 50 mL de disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 40-80% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo*. El material sólido se trituró con hexanos, se filtró y se secó bajo vacío a $50^\circ C$ para proporcionar (S)-N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)metanosulfonamida (compuesto **17**) como un polvo blanco (0,090 g, 0,19 mmoles, rendimiento 26%, LC/MS: $m/z = 467,0$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 14,8$ Hz y 3,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 14,8$ Hz y 8,4 Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20

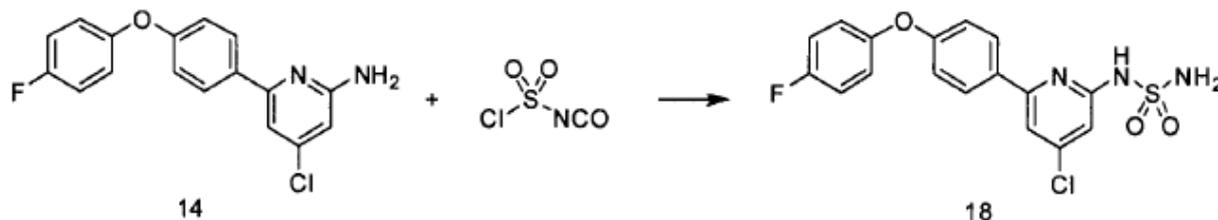
25

30

EJEMPLO 6

Síntesis de N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)sulfamida

Esquema 9

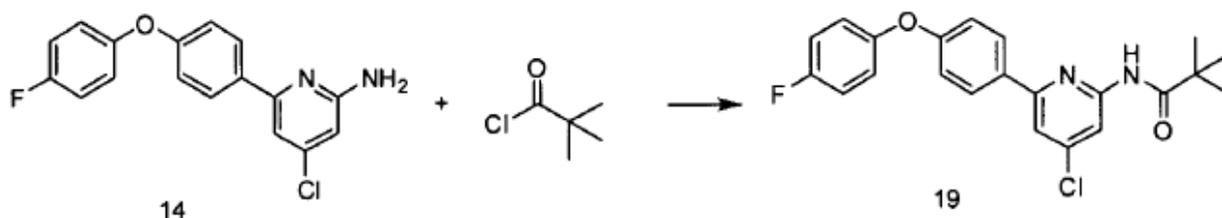


Compuesto **18**: Se enfrió DCM (5 mL) con un baño de hielo en un tubo sellado y se cargó con isocianato de clorosulfonilo (0,25 mL, 2,87 mmoles, Aldrich). Se añadió una disolución de t-butanol (0,39 mL, 4,08 mmoles, Aldrich) a la reacción gota a gota durante ~3,5 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 10 minutos. Esta mezcla se añadió a una disolución enfriada en hielo de 4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina (compuesto **14**, 0,630 g, 2,00 mmoles) en DCM (5 mL) que contenía iPr_2NEt (0,52 mL, 2,99 mmoles). Después de 10 minutos, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 10-50% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo sólido se trituró con 5 mL 10% EtOAc/hexanos, se filtró y se lavó una vez con 1 mL de 10% EtOAc/hexanos. El sólido se secó bajo vacío a 50°C para proporcionar N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)sulfamida (compuesto **18**) como un polvo blanquecino. (0,125 g, 0,32 mmoles, rendimiento 16%, LC/MS: $m/z = 394,0 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,61 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 7

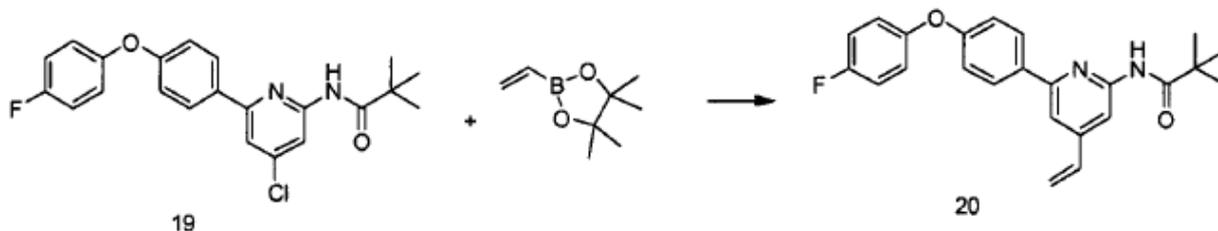
Síntesis de (S)-N-(4-(1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida

Esquema 10



Compuesto **19**: A una disolución de compuesto **14** (10,02 mmoles) en DCM se añadió iPr_2NEt (2,60 mL, 14,93 mmoles) y cloruro de pivaloilo (1,35 mL, 10,96 mmoles, Aldrich). La reacción se agitó toda la noche y se lavó sucesivamente con 50 mL de $NaHCO_3$ saturado y 50 mL de disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)pivalamida como un aceite casi incoloro espeso (2,89 g, 7,25 mmoles, rendimiento 72%, LC/MS: $m/z = 399,0 [M+H]^+$).

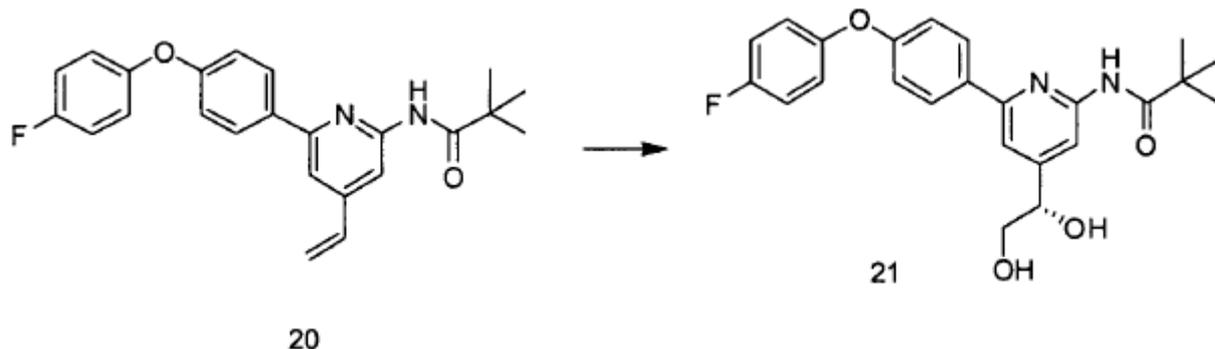
Esquema 11



Compuesto **20**: Al compuesto **19** (2,89 g, 7,25 mmoles) en un recipiente con tapón de rosca a presión se añadió una disolución 1M TBAF (22 mL, 22 mmoles, Aldrich), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 mL, 10,91 mmoles, Aldrich) y $PdCl_2(dppf)$ (0,475 g, 0,58 mmoles). El recipiente se purgó con argón, se tapó y se calentó a 80°C durante 3 días. Después de enfriar, la reacción se repartió entre 200 mL de EtOAc y 100 mL de agua. La capa orgánica se lavó una vez con 50 mL de disolución salina concentrada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% EtOAc en hexanos. Las fracciones de

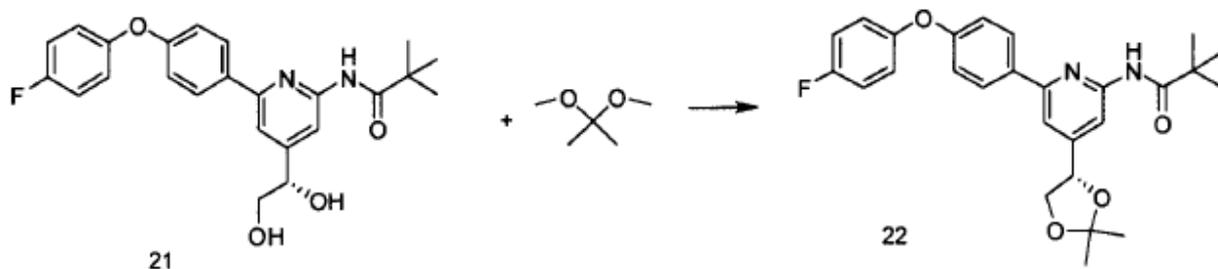
producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-vinilpiridin-2-il)pivalamida como un aceite amarillo espeso (1,541 g, 3,95 mmoles, rendimiento 54%, LC/MS: $m/z = 391,2 [M+H]^+$).

Esquema 12



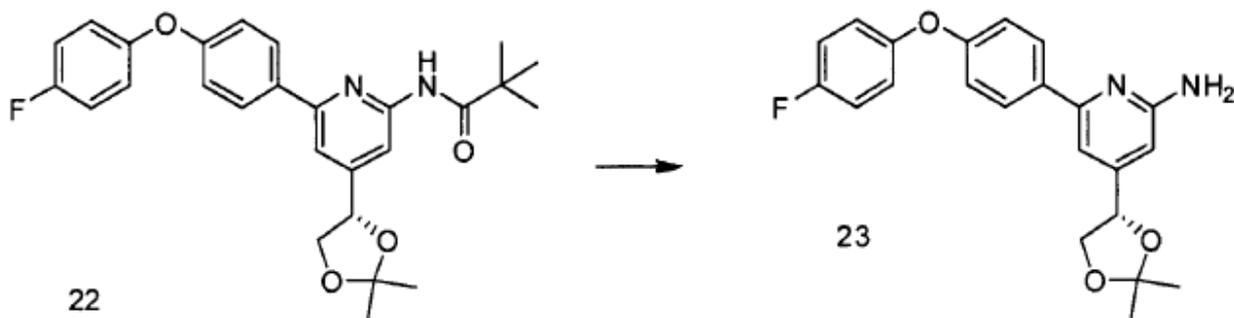
- 5 Compuesto **21**: A una disolución de compuesto **20** (1,451 g, 3,95 mmoles) en iPrOH (15 mL) se añadió agua (15 mL) y AD-Mix α (5,372 g). La reacción se agitó toda la noche, se repartió entre 100 mL de EtOAc y 50 mL de agua y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite. La capa orgánica se aisló y se lavó una vez más con 50 mL de disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-100% Acetona en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-N-(4-(1,2-dihidroxiethyl)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)pivalamida como un sólido color crema (1,184 g, 2,79 mmoles, rendimiento 71%, LC/MS: $m/z = 425,2 [M+H]^+$).

Esquema 13



- 15 Compuesto **22**: Al compuesto **21** (1,179 g, 2,78 mmoles) se añadió 2,2-dimetoxipropano (10 mL, 81,33 mmoles, Aldrich) y $TsOH \cdot H_2O$ (0,055 g, 0,29 mmoles, Aldrich). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y a $60^\circ C$ durante 1 día. La reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 5-30% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-N-(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)pivalamida como un aceite incoloro espeso (0,959 g, 2,06 mmoles, rendimiento 74%, LC/MS: $m/z = 465,2 [M+H]^+$).

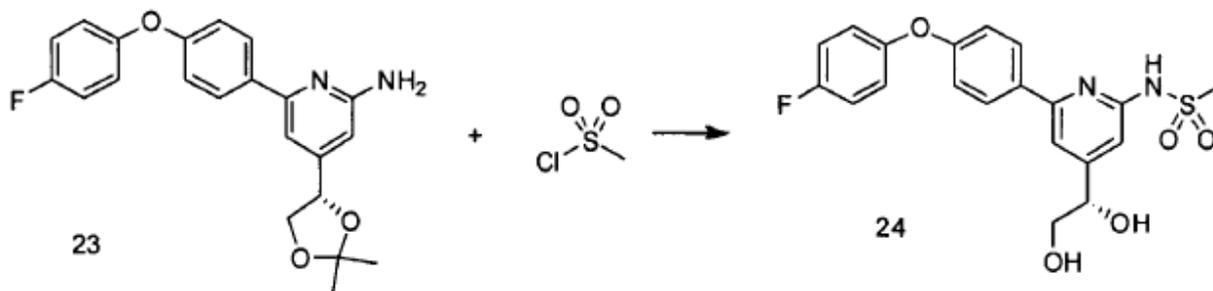
Esquema 14



- 25 Compuesto **23**: Al compuesto **22** (0,959 g, 2,06 mmoles) se añadió MeOH (12,5 mL), agua (12,5 mL), y 85% pellas de KOH (0,148 g, 2,24 mmoles). La reacción se calentó a $60^\circ C$ toda la noche, se diluyó con MeOH adicional (50 mL) y el calentamiento se incrementó hasta reflujo. Después de 3 días, se añadieron 85% pellas de KOH adicionales (0,084 g, 1,27 mmoles) y el reflujo continuó durante 3 días más. La reacción se enfrió y se evaporó *in vacuo* hasta

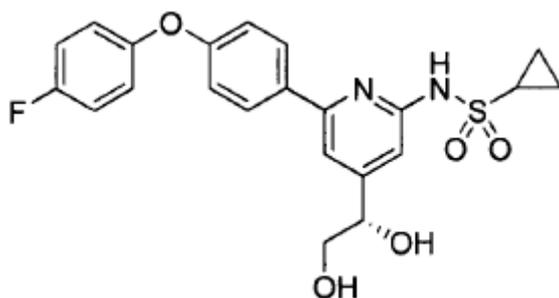
que pareció que la mayor parte del MeOH se había eliminado. La mezcla de reacción se repartió entre 50 mL de EtOAc y 25 mL de disolución salina concentrada. La capa orgánica se lavó de nuevo con 25 mL de disolución salina concentrada, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 10-70% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina como un aceite casi incoloro espeso (0,695 g, 1,83 mmoles, rendimiento 89%, LC/MS: m/z = 381,2 [M+H]⁺).

Esquema 15

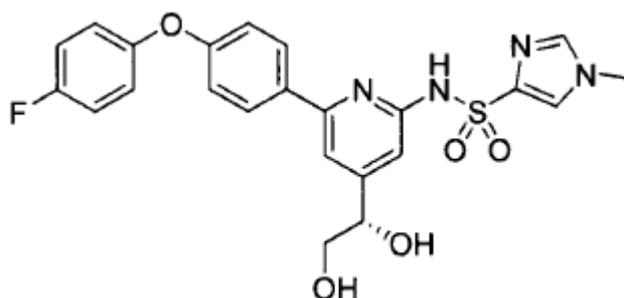


Compuesto **24**: A una disolución del compuesto **23** (0,097 g, 0,25 mmoles) en 1:1 DCM/piridina (2,5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,049 mL, 0,63 mmoles). Después de 4 días, la reacción se repartió entre 10 mL de EtOAc y 10 mL de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó una vez con 10 mL de disolución salina concentrada. La capa orgánica se evaporó *in vacuo* y se añadieron MeOH (5 mL) y 4N HCl en dioxano (2,0 mL). Después de 1 hora, la reacción se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC en fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1% TFA. Las fracciones de producto se combinaron y se trataron con resina Amberlite IRA-400(OH) para eliminar el TFA. La disolución se congeló y se liofilizó para proporcionar (S)-N-(4-(1,2-dihidroxiethyl)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida (0,037 g, 0,088 mmoles, rendimiento 35%, LC/MS: m/z = 419,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 6,0, 2H), 3,34 (s, 3H).

Usando la química descrita anteriormente, se prepararon los compuestos siguientes:



Compuesto **25**: (S)-N-(4-(1,2-dihidroxiethyl)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida: LC/MS: m/z = 445,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16-3,08 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 2H).



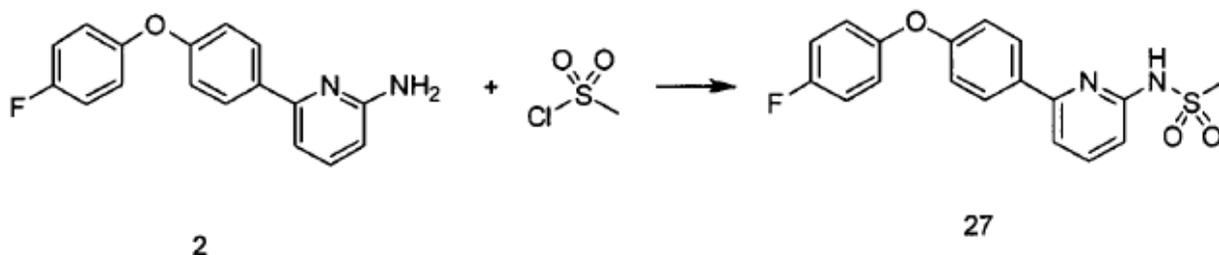
Compuesto **26**: (S)-N-(4-(1,2-dihidroxiethyl)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida: LC/MS: m/z = 485,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63

(d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 8

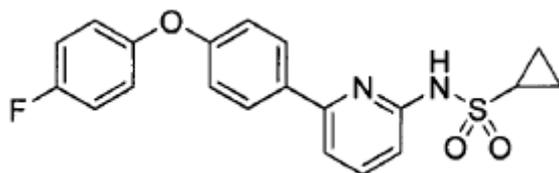
Síntesis de N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida

5 Esquema 16

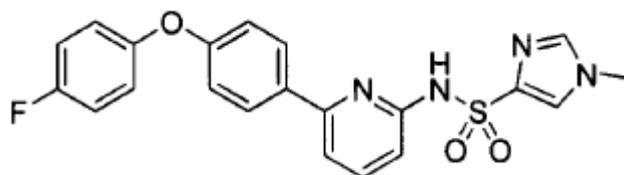


10 Compuesto **27**: A una disolución de compuesto **2** (0,071 g, 0,25 mmoles) en 1:1 DCM/piridina (2,5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,049 mL, 0,63 mmoles). Después de 4 días, la reacción se repartió entre 10 mL de EtOAc y 10 mL de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó una vez con 10 mL de disolución salina concentrada, se evaporó *in vacuo*, y se añadieron MeOH (5 mL) y 4N HCl en dioxano (2,0 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC de fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1% TFA. Las fracciones de producto se combinaron y se trataron con resina Amberlite IRA-400(OH) para eliminar el TFA. La disolución se congeló y se liofilizó para rendir el producto N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida (0,039 g, 0,109 mmoles, rendimiento 43%, LC/MS: m/z = 359,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,71 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H).

Usando la química descrita anteriormente, se prepararon los compuestos siguientes:



20 Compuesto **28**: N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ciclopropano sulfonamida: LC/MS: m/z = 385,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,60 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H).

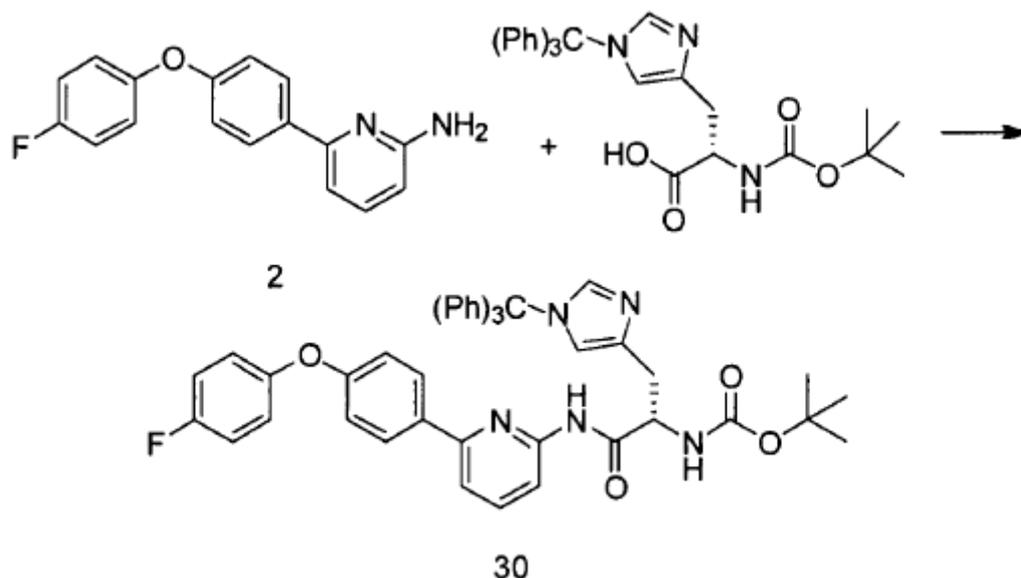


25 Compuesto **29**: N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida: LC/MS: m/z = 425,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,01 (s, 1H), 8,12-8,01 (m, 3H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

EJEMPLO 9

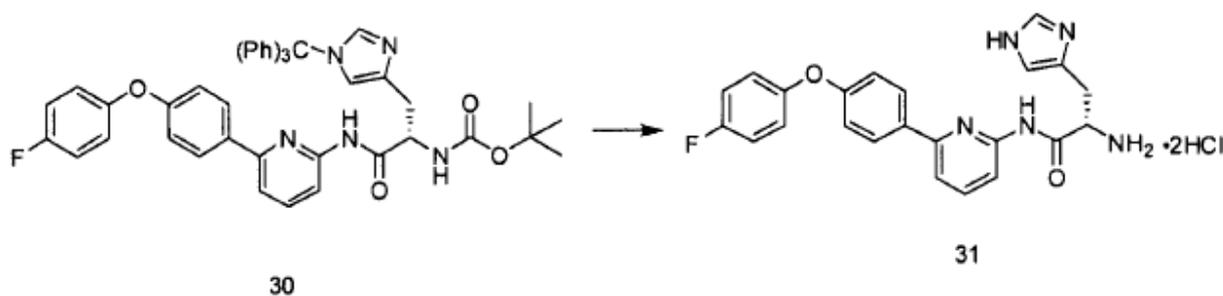
Síntesis de (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida

Esquema 17



Compuesto **30**: A una disolución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,990 g, 4,00 mmoles, Aldrich) en DCM (20 mL) se añadió HOBT (0,680 g, 5,03 mmoles, Aldrich), EDC•HCl (0,961 g, 5,01 mmoles, Aldrich) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,87 mL, 4,99 mmoles). Después de 5 minutos, se añadió una disolución de compuesto **2** (1,118 g, 3,99 mmoles) en DCM (25 mL). Después de 4 días, se añadieron más $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,05 mL, 6,03 mmoles) y HATU (1,667 g, 4,38 mmoles, GenScript Corporation). Después de 3 días, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con 25 mL de agua y 25 mL de disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 10-90% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-terc-butil (1-((6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)-1-oxo-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propan-2-il)carbamato como una espuma de color crema (1,809 g, 2,38 mmoles, rendimiento 60%, LC/MS: $m/z = 760,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$).

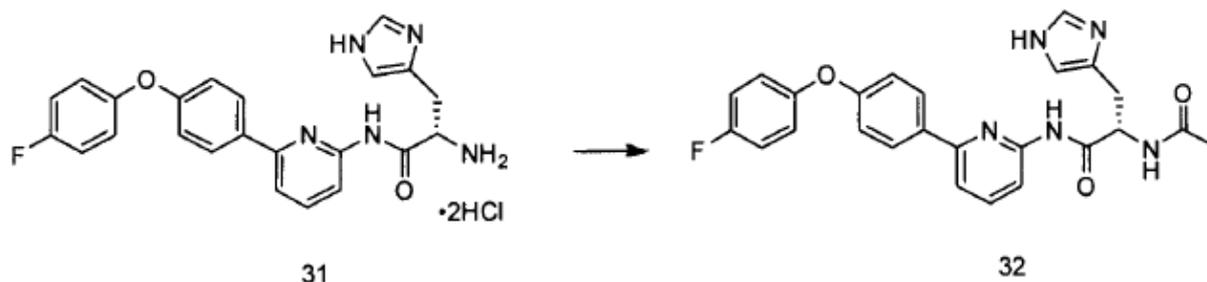
Esquema 18



Compuesto **31**: Al compuesto **30** (1,809 g, 2,38 mmoles) en dioxano (10 mL) se añadió 4M HCl en dioxano (2,5 mL, 10,0 mmoles). Después de agitar toda la noche, se añadió 4M HCl adicional en dioxano (2,5 mL, 10,0 mmoles) y la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 60°C durante 3 días. Después de enfriar, la reacción se diluyó con 100 mL de Et_2O y los sólidos se retiraron por filtración y se lavó varias veces con Et_2O . El material se secó bajo una corriente de nitrógeno y bajo vacío a 50°C para proporcionar (S)-2-amino-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida como la sal bis-hidrocloruro como un polvo de color crema (1,145 g, 2,34 mmoles, rendimiento 98%, LC/MS: $m/z = 418,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 14,62 (br s, 1H), 14,42 (br s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72 (br s, 3H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H).

25

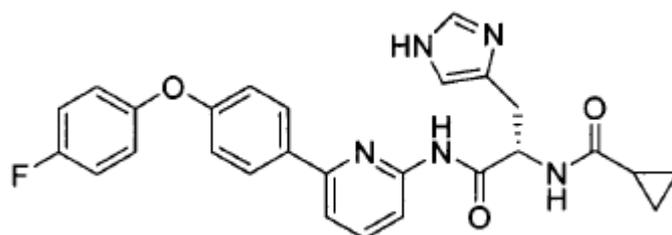
Esquema 19



5
10
15
20

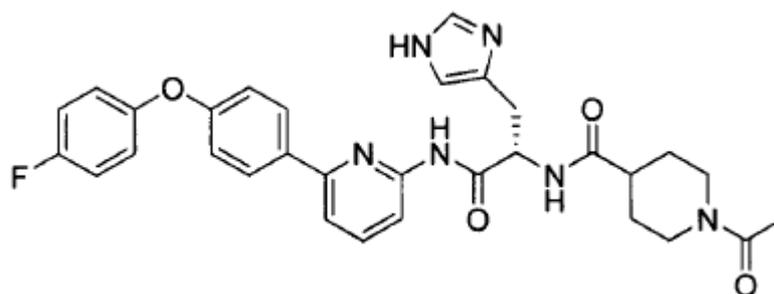
Compuesto **32**: A una suspensión de compuesto **31** (0,10 mmoles) en DCM (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) con iPr_2NEt (0,058 mL, 0,33 mmoles) se añadió cloruro de acetilo (0,009 mL, 0,13 mmoles, Aldrich). Después de 2 horas, se añadió más cloruro de acetilo (0,007 mL, 0,10 mmoles). Después de agitar toda la noche, la reacción se paró con MeOH y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC de fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1 % TFA. Las fracciones de producto se combinaron y se trataron con resina Amberlite IRA-400(OH) para eliminar el TFA. La disolución se congeló y se liofilizó para proporcionar (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida (0,028 g, 0,061 mmoles, rendimiento 61%, LC/MS: $m/z = 460,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13,77 (br s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 3 H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 1,81 (s, 3H).

Usando la química descrita anteriormente, se prepararon los compuestos siguientes:



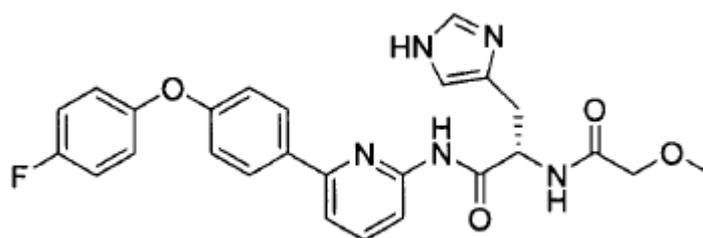
15
20

Compuesto **33**: (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida: LC/MS: $m/z = 486,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 14,04 (br s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,91-4,82 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 0,67-0,55 (m, 4H).



25

Compuesto **34**: (S)-1-acetil-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)piperidina-4-carboxamida: LC/MS: $m/z = 571,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 14,02 (br s, 1H), 10,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,54-2,35 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,46-1,12 (m, 2H).

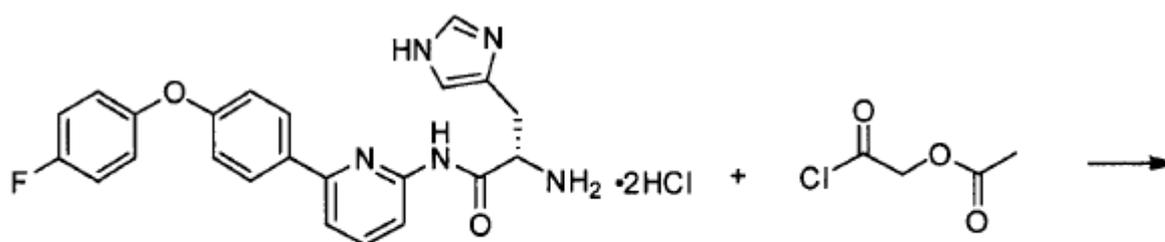


5 Compuesto **35**: (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(2-metoxiacetamido): LC/MS: m/z = 490,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 14,15 (br s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,92-4,83 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H).

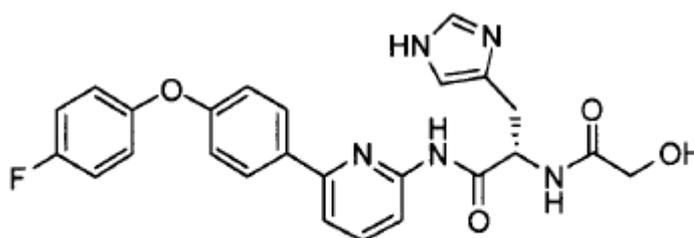
EJEMPLO 10

Síntesis de (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi acetamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida

Esquema 20



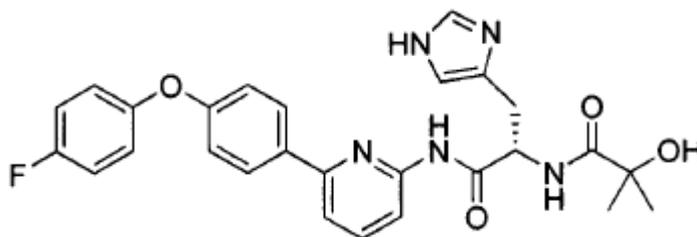
31



36

10
15
20
25
Compuesto **36**: A una suspensión de compuesto **31** (0,10 mmoles) en DCM (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) con iPr₂NET (0,058 mL, 0,33 mmoles) se añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,011 mL, 0,12 mmoles, Aldrich). Después de agitar toda la noche, la reacción se paró con MeOH y se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en 5:1 THF/agua (2 mL) y se añadió LiOH•H₂O (0,008 g, 0,19 mmoles, Aldrich). Después de 2 horas, se añadió 1N NaOH (1,0 mL, 1,0 mmol). Después de 1 hora, la reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC de fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1% TFA. Las fracciones de producto se combinaron y se trataron con resina Amberlite IRA-400(OH) para eliminar el TFA. La disolución se congeló y se liofilizó para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida (0,007 g, 0,015 mmoles, rendimiento 15%, LC/MS: m/z = 476,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 14,10 (br s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,57 (br s, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H).

Usando la química descrita anteriormente, se preparó el compuesto siguiente sustituyendo acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo como el componente de cloruro de ácido.

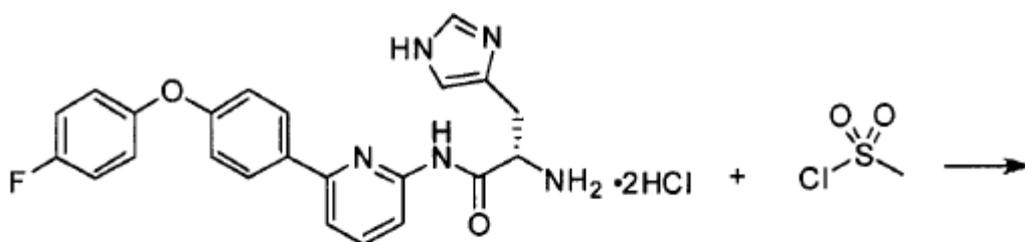


5 **Compuesto 37:** (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida: LC/MS: m/z = 504,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 14,16 (br s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,53 (br s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

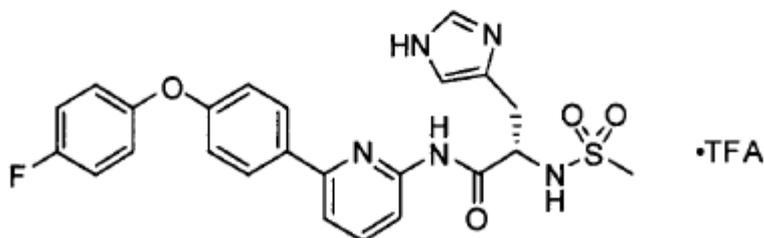
EJEMPLO 11

Síntesis de (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)propanamida

Esquema 21



31



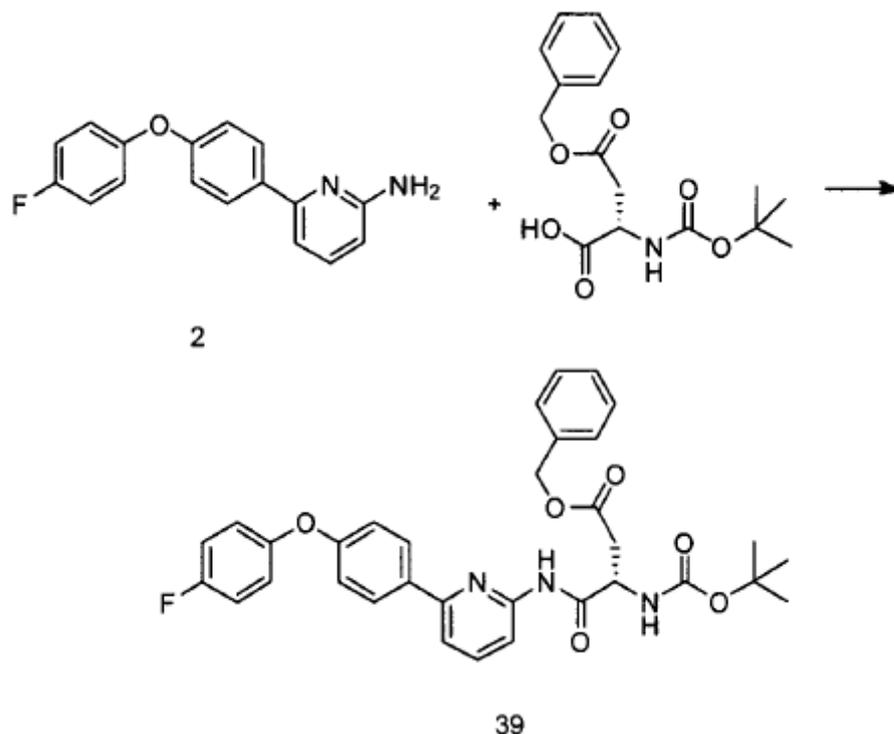
38

10 **Compuesto 38:** A una disolución del compuesto **31** (0,098 g, 0,20 mmoles) en 1:1 DCM/piridina (2,5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,016 mL, 0,21 mmoles). Después de 2 horas, se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,007 mL, 0,09 mmoles). Después de 20 minutos, la reacción se paró con MeOH y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC de fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1% TFA. Las fracciones de producto combinaron, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)propanamida como la sal trifluoroacetato como un sólido marrón claro (0,011 g, 0,018 mmoles, rendimiento 9%, LC/MS: m/z = 496,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 14,08 (br s, 2H), 10,52 (s, 1H), 8,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

EJEMPLO 12

Síntesis de (S)-terc-butil(1-amino-4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato y (S)-terc-butil(4-amino-1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato

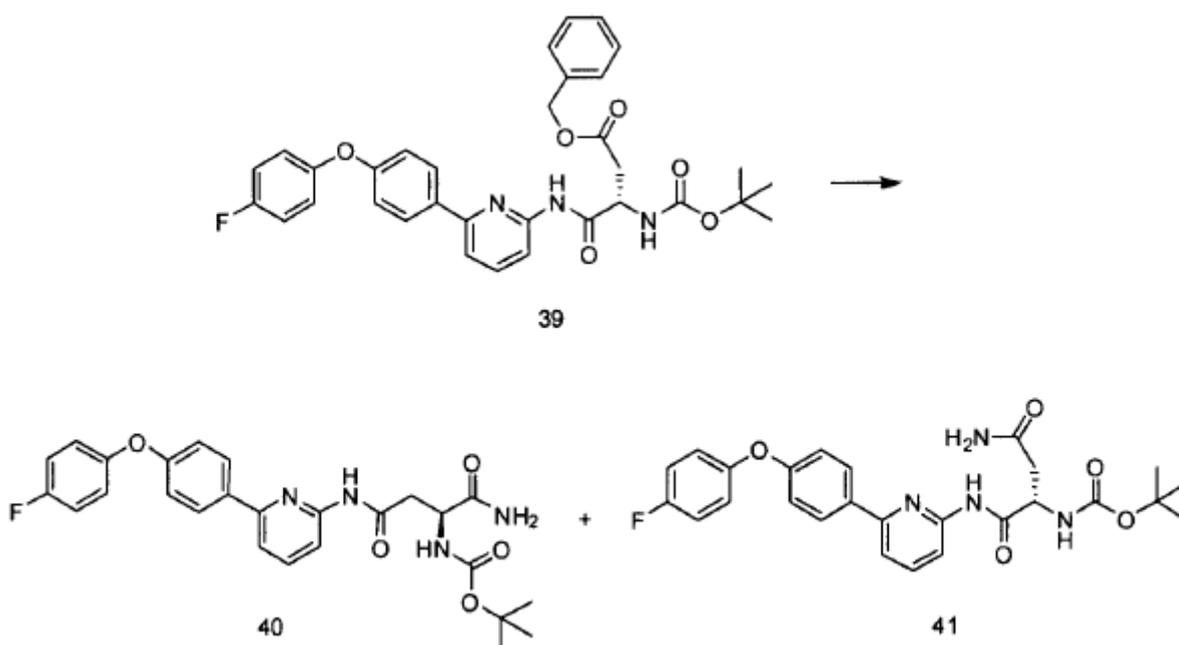
Esquema 22



5 Compuesto **39**: A una disolución de ácido (S)-4-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico (1,424 g, 4,40 mmoles, Advanced ChemTech) en DMF (30 mL) se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,75 mL, 4,31 mmoles) y HATU (1,680 g, 4,42 mmoles). La reacción se agitó durante 2 minutos y se añadió una disolución de compuesto **2** (1,124 g, 4,01 mmoles) en DMF (10 mL) con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,75 mL, 4,31 mmoles). Después de agitar toda la noche, la reacción se diluyó con 400 mL de agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 100 mL de Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con 50 mL de disolución salina concentrada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-40% EtOAc en hexanos.

10 Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-bencil 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-oxobutanoato (1,413 g, 2,41 mmoles, rendimiento 60%, LC/MS: $m/z = 586,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Esquema 23

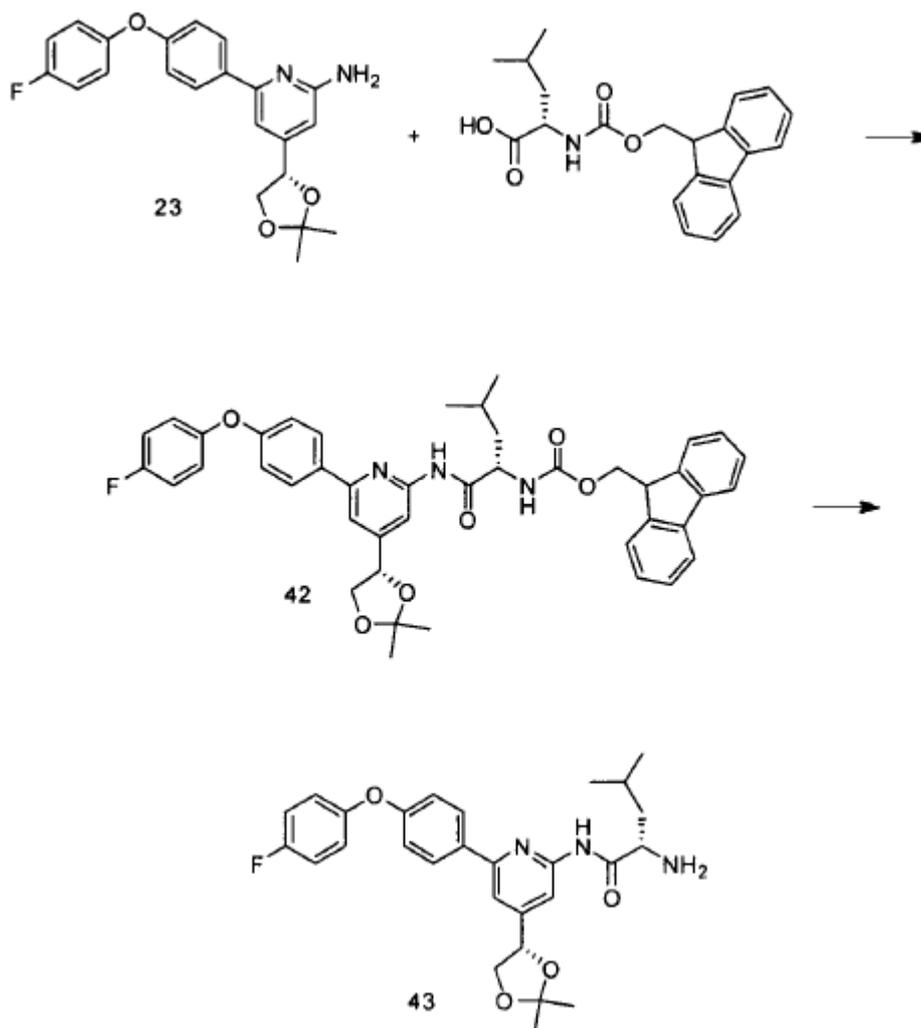


Compuestos **40** y **41**: Al compuesto **39** (1,408 g, 2,40 mmoles) se añadió 7M NH₃ en MeOH (25 mL, Aldrich). Después de 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de hexanos y se añadieron 100 mL de 1,74 M HCl acuoso. El sólido que se formó se recogió y se lavó con agua. El sólido se cromatografió repetidamente sobre gel de sílice eluyendo con 50-100% EtOAc en hexanos para separar los dos productos que corrían cerca. Las fracciones de producto se recogieron separadamente y se concentraron *in vacuo*. Los residuos se trituraron cada uno con 2 mL de EtOAc se secaron bajo vacío a 50°C para proporcionar (S)-terc-butil (1-amino-4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato como un polvo blanco (0,077 g, 0,16 mmoles, rendimiento 6%, LC/MS: m/z = 495,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,40 (s, 1H), 8,09 (s, J = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 2,84-2,63 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); y (S)-terc-butil (4-amino-1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato como un polvo blanco (0,119 g, 0,24 mmoles, rendimiento 10%, LC/MS: m/z = 495,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

15 EJEMPLO 13

Síntesis de N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida

Esquema 24

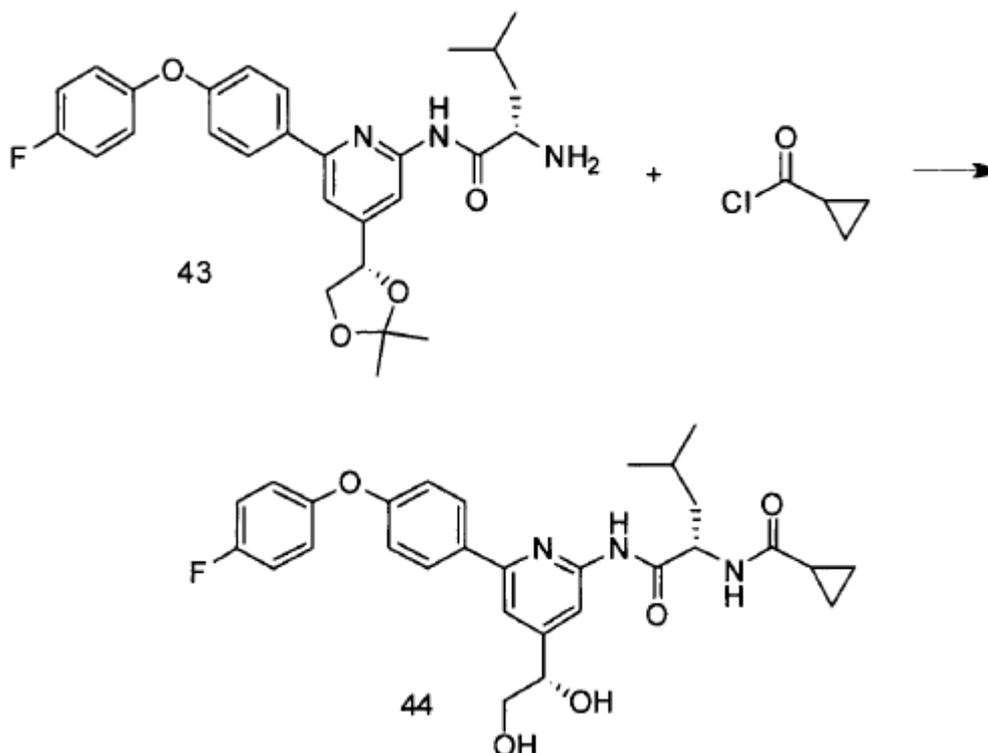


20 Compuesto **43**: A una disolución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metilpentanoico (0,407 g, 1,15 mmoles, Advanced ChemTech) en DMF (10 mL) se añadió iPr₂NEt (0,20 mL, 1,15 mmoles) y HATU (0,433 g, 1,14 mmoles). Después de agitar durante 2 minutos, se añadió una disolución de compuesto **23** (0,390 g, 1,03 mmoles) en DMF (10 mL) con iPr₂NEt (0,20 mL, 1,15 mmoles). Después de agitar durante 2 días, se preparó una disolución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metilpentanoico (0,401 g, 1,13 mmoles) en

DMF (5 mL) con iPr_2NEt (0,20 mL, 1,15 mmoles) y HATU (0,433 g, 1,14 mmoles) y se añadió a la reacción principal. Después de 4 días, la reacción se diluyó con 250 mL de agua y se recogió el precipitado sólido (compuesto **42**).

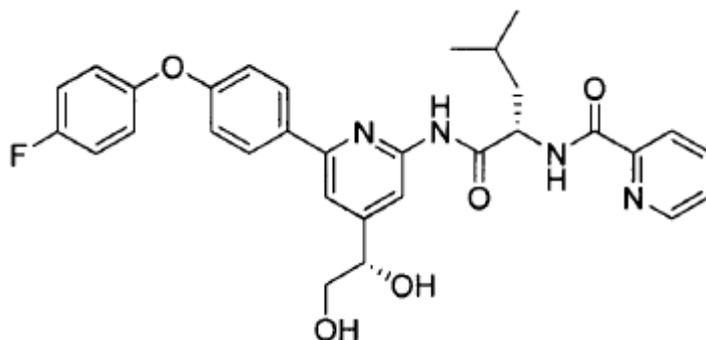
El compuesto **42** se disolvió en DCM (50 mL) y se añadieron tris-aminoetil amina (1,54 mL, 10,28 mmoles, Aldrich) y DMF (10 mL). Después de agitar toda la noche, se añadió más DMF (10 mL). Después de agitar toda la noche, la reacción se diluyó con 50 mL de DCM, se lavó sucesivamente con 50 mL de agua/disolución salina concentrada, 50 mL de tampón fosfato pH 5,5/disolución salina concentrada, y 50 mL disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 20-80% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-2-amino-N-(4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida como un aceite amarillo espeso (0,209 g, 0,42 mmoles, rendimiento 41%, LC/MS: $m/z = 494,2 [M+H]^+$).

Esquema 25



Compuesto **44**: A una disolución del compuesto **43** (0,104 g, 0,21 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió iPr_2NEt (0,044 mL, 0,25 mmoles) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,021 mL, 0,23 mmoles). Después de agitar toda la noche, la reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en MeOH (5 mL) y se añadió 4N HCl en dioxano (0,5 mL, 2,0 mmoles). Después de agitar toda la noche, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió usando HPLC de fase inversa eluyendo con 20-90% acetonitrilo en agua, conteniendo cada uno 0,1% TFA. Las fracciones de producto se combinaron y se trataron con resina Amberlite IRA-400(OH) para eliminar el TFA. La disolución se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxiethyl)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropano carboxamida (0,033 g, 0,063 mmoles, rendimiento 30%, LC/MS: $m/z = 522,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 10,43 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,58-4,50 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,64-0,54 (m, 4H).

Usando la química descrita anteriormente se preparó el compuesto siguiente



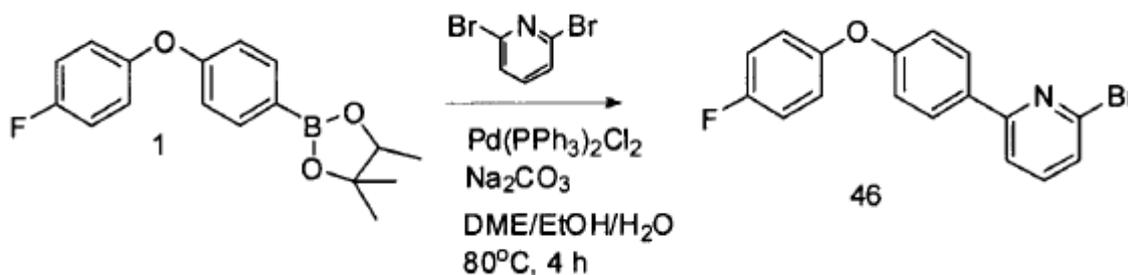
5

Compuesto **45**: N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida: LC/MS: $m/z = 559,2$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,64 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,64 (dt, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 5H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 6H).

EJEMPLO 14

Síntesis de ácido 2-(4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)acético

Esquema 26

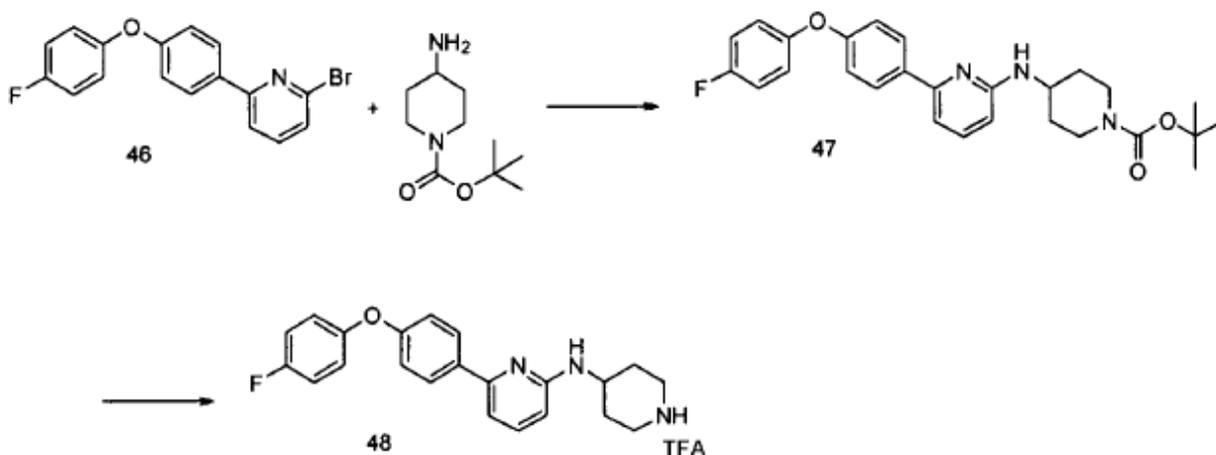


10

Compuesto **46**: Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con el compuesto **1** (1,88 g, 6,0 mmoles), 2,6-Dibromopiridina (1,42 g, 6,0 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 mg, 0,3 mmoles), Na₂CO₃ (0,95 g, 9,0 mmoles) y DME/EtOH/H₂O (4mL/2mL/4mL). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 80°C bajo argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto **46** como un sólido blanco (1,55 g, rendimiento 75%) ($m/z + H$) 345.

15

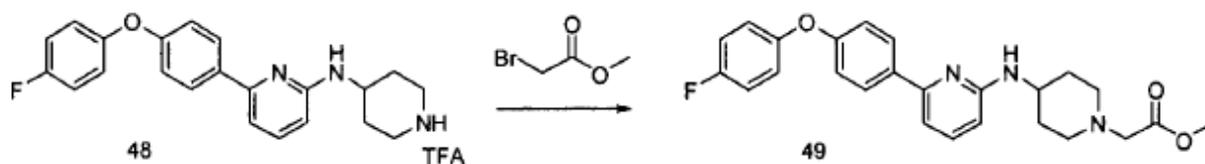
Esquema 27



Compuesto **48**: Un matraz de reacción de 10 mL se cargó con compuesto **2** (100 mg, 0,3 mmoles), 4-amino-1-Boc-piperidina (Aldrich, 200 mg, 0,6 mmoles), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,036 mmoles), NaOBu-t (87 mg, 0,88 mmoles), BINAP (29 mg, 0,14 mmoles) y dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. El EtOAc se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto **47** como un sólido blanco (92 mg, rendimiento 75%) (m/z + H) 407.

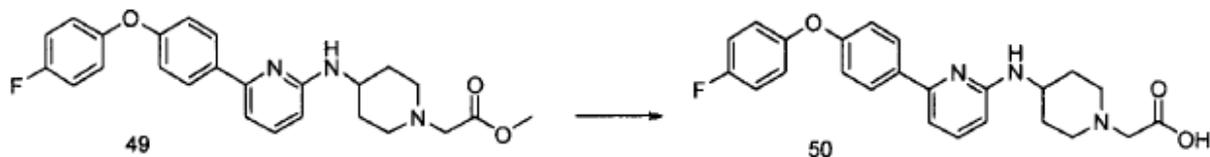
El compuesto **47** se disolvió en una mezcla de DCM/TFA (2mL/2mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se re-disolvió en DCM y se concentró hasta compuesto **48** como una sal de TFA que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.

Esquema 28



Compuesto **49**: Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con el compuesto **48** (238 mg, 0,50 mmoles), bromoacetato de metilo (153 mg g, 1,0 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto **49** como un sólido blanco (206 mg, rendimiento 95%) (m/z + H) 436.

Esquema 29

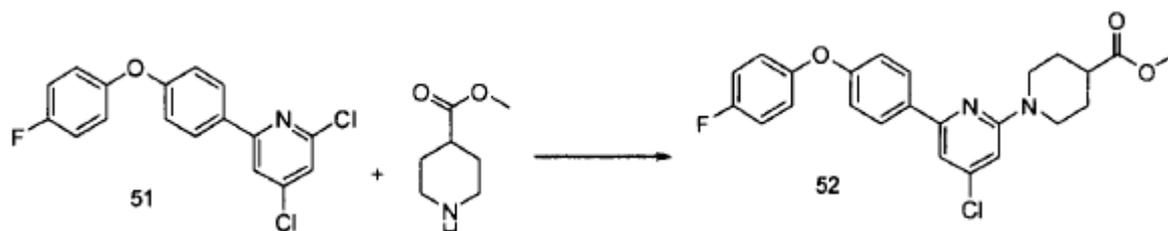


Compuesto **50**: Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con el compuesto **49** (100 mg, 0,23 mmoles), MeOH (2 mL) y NaOH (6N, 0,038 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hr y se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a pH 1 usando 6M HCl. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar ácido 2-(4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)acético como un sólido blanco (80 mg, rendimiento 95%). LC/MS: m/z = 422 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,9 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 6,8-7,1 (m, 7H), 6,4 (d, 1H), 4,2 (br, 1H), 2,8-3,6 (m, 6H), 1,4-2,3 (m, 4H).

EJEMPLO 15

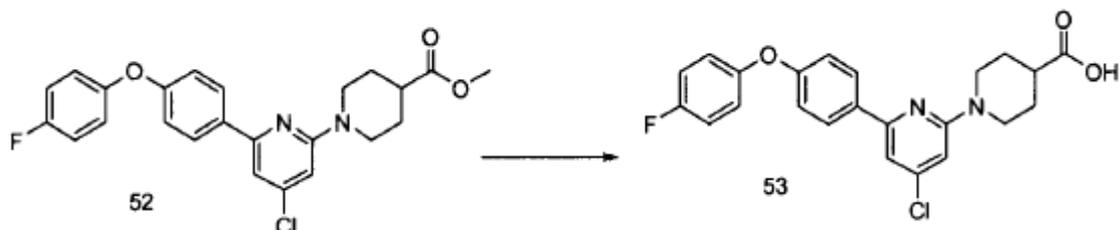
Síntesis de ácido 1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico

Esquema 30



Compuesto **52**: Un vial de microondas de 5 mL se cargó con el compuesto **51** (100 mg, 0,3 mmoles), piperidina-4-carboxilato de metilo (Aldrich, 43 mg, 0,3 mmoles), DIEA (0,1 mL) y DMSO (1,0 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 160°C en el microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. El EtOAc se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto **52** como un sólido blanco (80 mg, rendimiento 61%) (m/z + H) 441.

Esquema 31

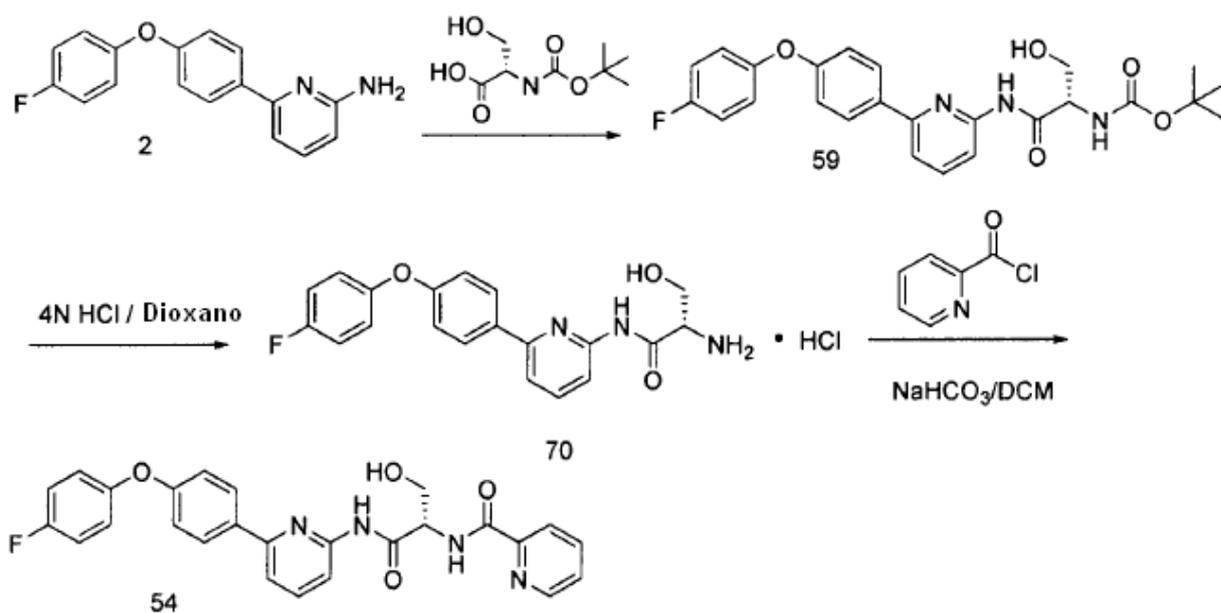


5 Compuesto **53**: Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con el compuesto **52** (80 mg, 0,18 mmoles), MeOH (2 mL) y NaOH (6N, 0,050 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h y se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a pH 1 usando 6M HCl. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar ácido 1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico como un sólido blanco (75 mg, rendimiento 98%). LC/MS: $m/z = 427$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,9 (d, 2H), 6,8-7,1 (m, 7H), 6,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,5 (m, 1H); 1,6-2,1 (m, 4H).

EJEMPLO 16

10 Síntesis de (S)-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-2-ureido-propionamida

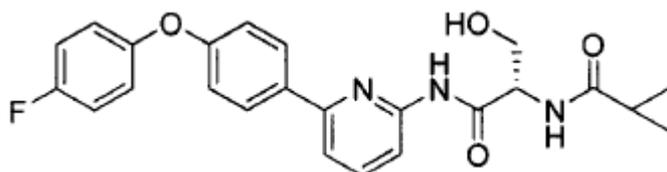
Esquema 32



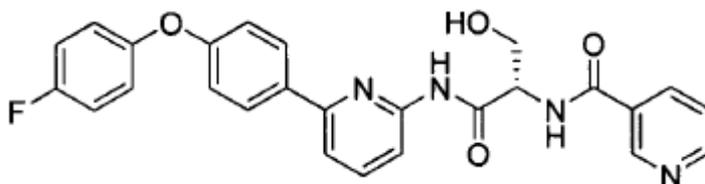
15 Compuesto **59**: Una mezcla de Boc-Ser-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 2,7 g, 9,6 mmoles) y HATU (adquirido en GenScript Corporation, 5,6 g, 14,9 mmoles) en una mezcla de THF/DCM (160 mL) se agitó durante 1 h y se añadió a esto el compuesto **2** (2,7 g, 9,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un residuo semi-sólido. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30% EtOAc en hexano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}carbamoil)-2-hidroxi-etil)-carbámico como un sólido blanco (3,3 g, rendimiento 73%). LC/MS: $m/z = 468$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,10-8,03 (m, 3H), 7,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 6H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,37-7,44 (s, 1H), 7,03-7,21 (m, 6H), 4,37 (br, s, 1H), 3,83-3,93 (m, 2H), 2,94-3,03 (dd, J = 9,87, 14,03 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

25 Compuesto **70**: Al compuesto **59** (2,5 g, 5,3 mmoles) en dioxano seco (5 mL) se añadió 4,0 N HCl en dioxano (14 mL, 53 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completó, el disolvente se evaporó. El residuo crudo se suspendió en éter dietílico y se filtró (este proceso se repitió 3 veces) para proporcionar (S)-2-amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-propionamida como la sal de HCl (1,9 g, rendimiento 88%). LC/MS: $m/z = 368$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,17 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8,77 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 6H), 3,84 (m, 2H), 3,65 (t, J = 5,04 Hz, 1H).

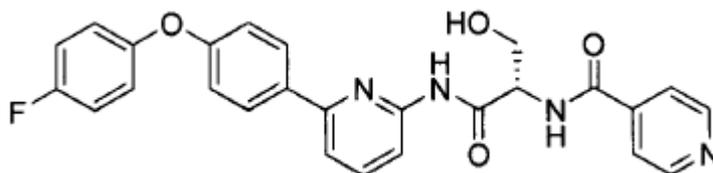
5 Compuesto **54**: A una suspensión del compuesto **70** (como la sal HCl) (1,0 eq.) en una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado y diclorometano, se añadió cloruro del ácido 2-piridina carboxílico (93,0 mg, 0,52 mmoles) a 0°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que la reacción se completó, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó por TLC preparativa para proporcionar ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico. (119 mg, rendimiento 53%). LC/MS: *m/z* = 473 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,71 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 4,82 Hz, 1H), 8,01-8,17 (m, 6H), 7,87 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,04-7,34 (m, 6H), 5,29 (t, J = 5,7 Hz 1H), 4,86 (br, s, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H).



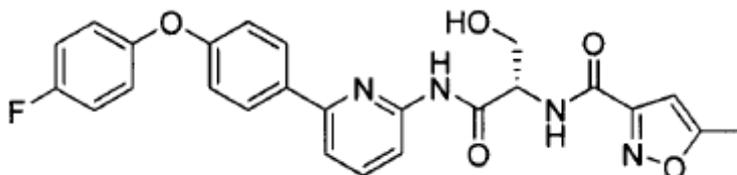
10 Compuesto **55**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (32 mg, 0,08 mmoles) se trató con cloruro del ácido ciclopropilcarboxílico (93,0 mg, 0,09 mmoles) para proporcionar ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (21 mg, rendimiento 61%). LC/MS: *m/z* = 436 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,04-8,10 (m, 3H), 7,82 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,0-7,19 (m, 6H), 4,68 (br, s, 1H), 3,86-3,98 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 2H), 0,80-0,87 (m, 2H).



20 Compuesto **56**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (73 mg, 0,18 mmoles) se trató con cloruro del ácido 3-piridinacarboxílico (52,0 mg, 0,29 mmoles) para proporcionar N-((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-nicotinamida (53,4 mg, rendimiento 62%). LC/MS: *m/z* = 473 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,59 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72-8,82 (m, 2H), 8,27 (d, J = 7,45 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,00-7,30 (m, 6H), 5,19 (br, s, 1H), 4,84 br, s, 1H), 3,87 (s, 2H).

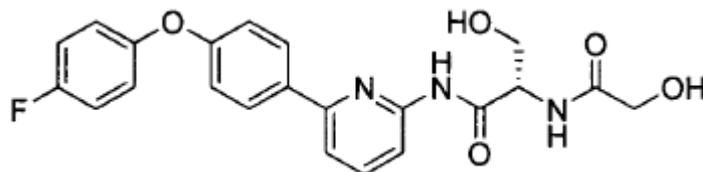


25 Compuesto **57**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (30 mg, 0,07 mmoles) se trató con cloruro del ácido 4-piridinacarboxílico (14,5 mg, 0,08 mmoles) para proporcionar N-((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-isonicotinamida (28 mg, rendimiento 80%). LC/MS: *m/z* = 473 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,62 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,58 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,81-7,89 (m, 3H), 7,65 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, = 8,99 Hz, 2H), 5,17 (br, s, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 3,86 (s, 2H).

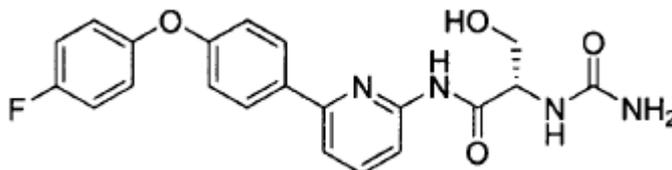


30 Compuesto **58**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (90 mg, 0,22 mmoles) se trató con ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (35,7 mg, 0,25 mmoles) para proporcionar ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (68 mg, rendimiento 64%). LC/MS: *m/z* = 477 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,77 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 4,83-4,89 (s, 1H), 4,32 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 3,89 (br, s, 1H), 3,28 (br, s, 1H), 2,49 (s, 3H).

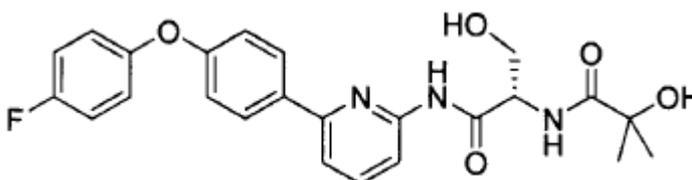
35



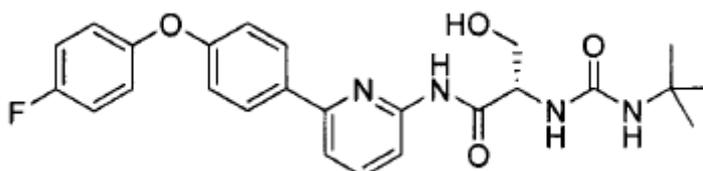
5 Compuesto **60**: A una suspensión del compuesto **70** (como la sal HCl) (400 mg, 1,0 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se añadieron HOBt (162 mg, 1,2 mmoles) y EDC (229 mg, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron a esto ácido hidroxiacético (76,05 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletil amina (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y se lavó con agua. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en DCM) para proporcionar (S)-N-(6-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-acetilamino)-propionamida (290 mg, rendimiento 69%). LC/MS: m/z = 426 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,89, 16,04 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 5,73 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62-4,69 (br, s, 1H), 3,89 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H).



15 Compuesto **61**: A una suspensión del compuesto **70** (como la sal HCl) (150 mg, 0,37 mmoles) en agua (3,7 mL) se añadió cianato de potasio (90 mg, 1,11 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió a esto acetato de etilo (10 mL) y la capa orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 7% MeOH en DCM) para proporcionar (S)-N-(6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il)-3-hidroxi-2-ureido-propionamida (120 mg, rendimiento 79%). LC/MS: m/z = 411 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,24 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,77 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 7,13-7,19 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,77 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 8,11, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,07 (t, J = 5,26 Hz, 1H), 4,37-4,44 (br, s, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H).

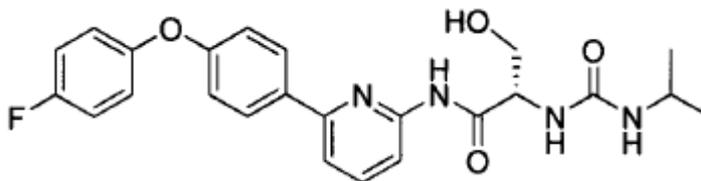


25 Compuesto **92**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (200 mg, 0,50 mmoles) se trató con ácido alfa-hidroxiisobutírico (52 mg, 0,5 mmoles) en presencia de EDC (114 mg, 0,6 mmoles), HOBt (81 mg, 0,6 mmoles), y DIEA (0,1 mL, 0,5 mmoles) en DCM seco. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento, el residuo aceitoso se purificó por TLC preparativa para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)propanamida (125mg, 56%). 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,05 (3H, d, J = 8,99 Hz), 8,02-8,07 (2H, m), 7,80 (1H, t, J = 8,10 Hz), 7,57 (6H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,16 (6H, m), 4,58-4,62 (1 H, br), 4,00 (1H, dd, J = 4,6, 11,2 Hz), 3,87 (1 H, dd, J = 5,0, 11,2 Hz), 1,41 (6H, d, J = 5,3 Hz). LC/MS: m/z = 454,0 $[M+H]^+$.



35 Compuesto **89**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (25 mg, 0,50 mmoles) en una mezcla de DCM/NaHCO₃ sat. (1:1, 3 mL) se trató con isocianato de t-butilo (0,04 mL, 0,19 mmoles) y se agitó durante 2 h a 0°C. Después de que la reacción se completó, la mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂CO₃ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH =

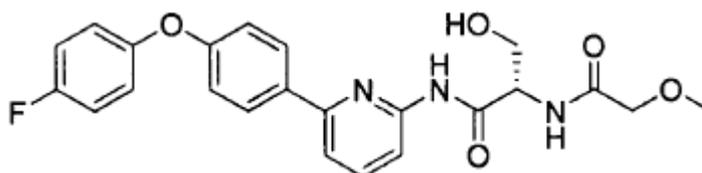
1:10) para proporcionar (S)-2-(3-(terc-butil)ureido)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxiopropanamida (15 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,86 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,70 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,10 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,79-6,97 (6H, m), 6,07 (1H, br), 4,21 (1H, t, d = 4,6Hz), 3,73 (1H, dd, J = 4,6, 11,0 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 5,0, 11,1 Hz), 1,41 (9H, s). LC/MS: *m/z* = 467,1 [M+H]⁺.



5

Compuesto **91**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (200 mg, 0,5 mmoles) en una mezcla de DCM/NaHCO₃ sat. (1:1, 10 mL) se trató con isocianato de isopropilo (127,5 mg, 1,5 mmoles) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento, el residuo crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 1:10) para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(3-isopropilureido)propanamida (153 mg, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,09 (1H, d, J = 8,30 Hz), 8,05 (2H, d, J = 9,05 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,67 Hz), 7,02-7,19 (6H, m), 4,49 (1H, t, J = 4,6Hz), 4,0 (1H, dd, J = 4,6, 11,0 Hz), 3,57-3,88 (2H, m), 3,33 (6H, m). LC/MS: *m/z* = 453,1 [M + H]⁺.

10



15

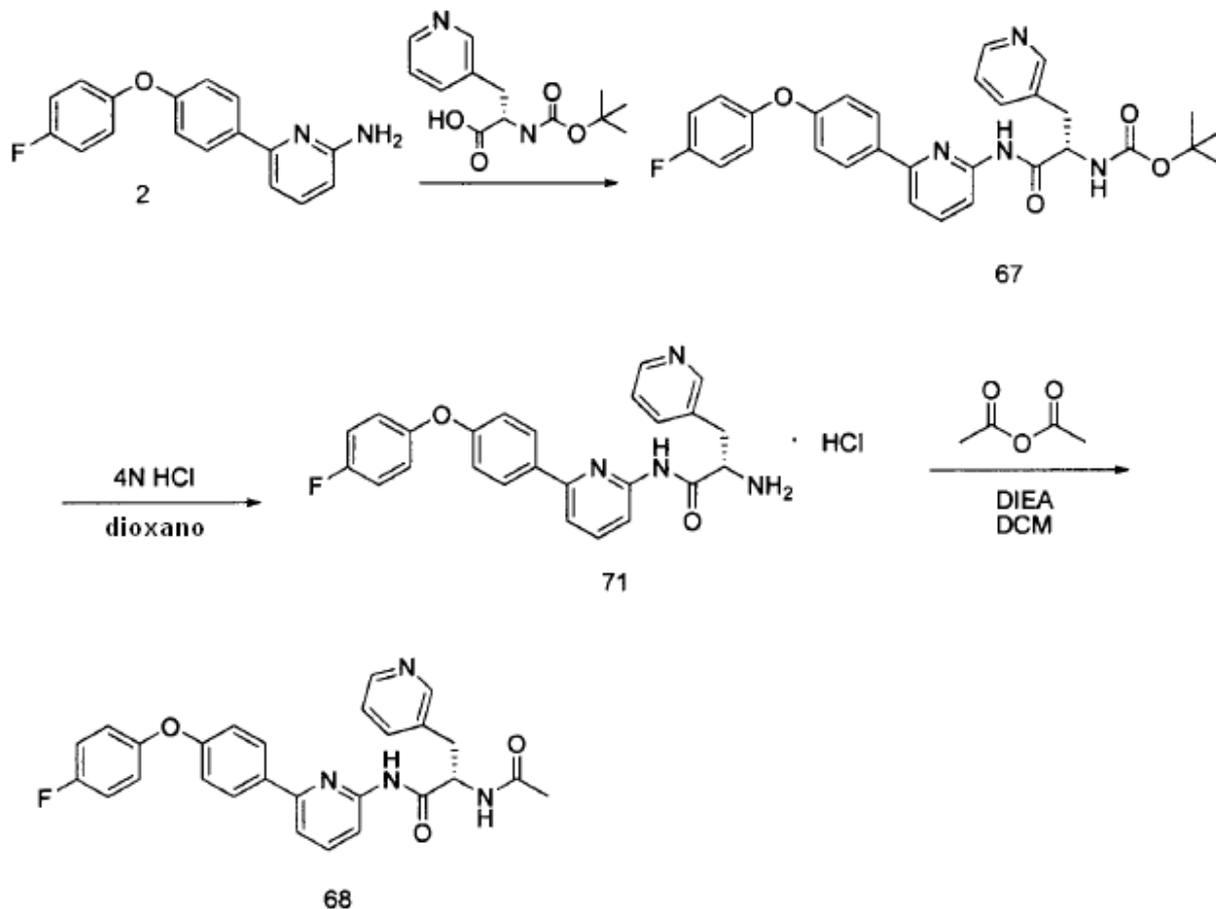
Compuesto **93**: De una manera similar, el compuesto **70** (como la sal HCl) (100 mg, 0,25 mmoles) se trató con ácido metoxiacético (0,02 mL, 0,25 mmoles) en presencia de HATU (94 mg, 0,25 mmoles) y DIEA (0,1 mL, 0,5 mmoles) en una mezcla de DCM/THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento, el residuo aceitoso se purificó por TLC preparativa para proporcionar (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-metoxi-acetamido)propanamida (109 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,06 (3H, d, J = 9,00 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,60 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,67 Hz), 7,03-7,19 (6H, m), 4,74 (1H, br), 4,01 (2H, s), 3,98 (1H, d, J = 4,60 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 5,0, 11,0 Hz), 3,50 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 440,1 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 17

Síntesis de (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida

Esquema 33



Compuesto **67**: Una mezcla de Boc-3-(3-piridil)-Ala-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 1,0 g, 3,76 mmoles) y EDC (860 mg, 4,5 mmoles), HOBt (607,5 mg, 4,5 mmoles) en DCM (100 mL) se agitó durante 30 min y se añadió a esto el compuesto **2** (1,05 g, 3,75 mmoles). Después de que la reacción se completó, se añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo amarillo claro. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5% MeOH en DCM) para proporcionar éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-piridin-3-il-etil)-carbámico (1,0 g, rendimiento 51%). LC/MS: *m/z* = 529 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,99 Hz, 3H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,37-7,44 (s, 1H), 7,03-7,21 (m, 6H), 4,56-4,65 (br, s, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,94-3,03 (dd, J = 9,87, 14,03 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

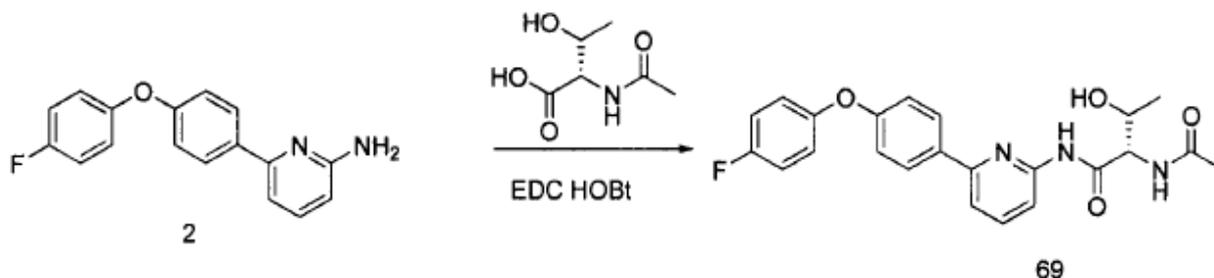
Compuesto **71**: Al compuesto **67** (250 mg, 0,47 mmoles) en dioxano se añadió 4,0N HCl en dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con éter dietílico varias veces para proporcionar (S)-2-amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida como la sal HCl (140 mg, rendimiento 69%) que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. LC/MS: *m/z* = 429 [M+H]⁺.

Compuesto **68**: Una suspensión del compuesto **71** (como la sal HCl) (200 mg, 0,43 mmoles) en DCM seco (8,6 mL) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂ y se añadieron DIEA (0,17 mL, 0,95 mmoles) y anhídrido acético (0,09 mL, 0,86 mmoles). La mezcla de reacción se dejó con agitación toda la noche a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en DCM) y se recristalizó (30% EtOAc en hexano) para proporcionar (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida como un sólido blanco (120 mg, rendimiento 59%). LC/MS: *m/z* = 471 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,70-7,86 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,01-7,41 (m, 6H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 1,96 (s, 3H).

25 EJEMPLO 18

Síntesis de (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-butiramida

Esquema 34

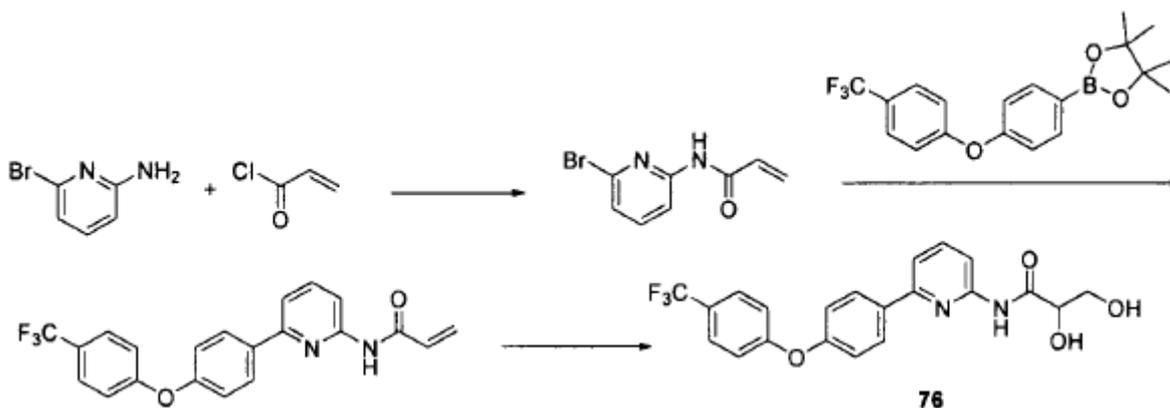


5 Compuesto **69**: Una mezcla de AcThr-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 250 mg, 1,6 mmoles) y HATU (adquirido en GenScript Corporation, 303 mg, 0,8 mmoles) en una mezcla de THF/DCM (60 mL) se agitó durante 30 min y se añadió a esto el compuesto **2** (448 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso. El residuo crudo se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en DCM) para proporcionar (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-butiramida como un sólido blanco (120 mg, rendimiento 32%). LC/MS: *m/z* = 424 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,99-8,07 (m, 3H), 7,80 (t, J = 8,07 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,01-7,16 (m, 6H), 4,57 (s, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,60 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

Síntesis de 2,3-dihidroxi-N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)propanamida

Esquema 35

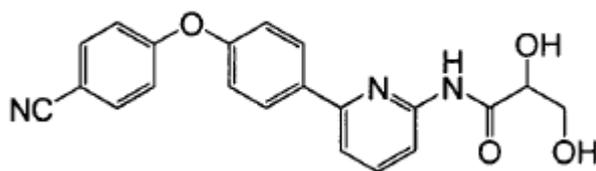


15 Se añadió 2-amino-6-bromopiridina (5 g, 0,028 moles) a 70 mL de diclorometano en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL. Se añadió trietilamina (4,0 mL, 0,028 moles) y la mezcla se enfrió hasta 0-5°C con un baño hielo/agua. A esta temperatura, se añadió cloruro de acrililo (2,6 g, 0,028 moles) gota a gota. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La TLC después de 16 h indicó que ~10% del material de partida permanecía sin reaccionar. Se añadió agua (25mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de 60-120 mesh usando 0-10% acetato de etilo heptano como eluyente para proporcionar 5,1 g (78%) de N-(6-bromopiridin-2-il)acrilamida.

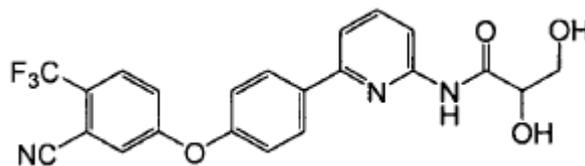
25 Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (1,76 g, 4,8 mmoles) y N-(6-bromopiridin-2-il)acrilamida (1,0 g, 4,4 mmoles) a 15 mL de THF en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (105 mg, 0,14 mmoles) y TBAF (9,0 mL, 1M en THF, 9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La TLC indicó que ~5-10% del material de partida permanecía sin reaccionar. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de 230-400 mesh usando 0-15% acetato de etilo como eluyente para proporcionar N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)acrilamida como un sólido gomoso. La trituración con hexano proporcionó un sólido con flujo libre 0,7 g (41%).

Se suspendió N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)acrilamida (0,39 g, 1 mmol) en una mezcla de 8 mL de acetona y 2 mL de agua en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-10°C con un baño de hielo/agua. A esta temperatura, se añadieron NMO (145 mg, 1,24 mmoles) y OsO₄ (14 mg, 0,059 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con bisulfito de sodio acuoso y disolución salina concentrada y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación bajo presión reducida rindió el producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice de 60-120 mesh usando 0-20% acetato de etilo:heptano para rendir el compuesto deseado como un sólido aceitoso espeso que se trituró con hexano para proporcionar 180 mg (43%) de 2,3-dihidroxi-N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)propanamida (Compuesto **76**) como un sólido con flujo libre. LC/MS: $m/z = 419,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,62 (1H, s), 8,25-8,00 (3H, m), 7,95 (1H, m), 7,80-7,70 (3H, m), 7,30-7,25 (4H, m), 6,06 (1H, s), 4,92 (1H, m), 4,17-4,12 (1H, m), 3,69-3,64 (2H, m).

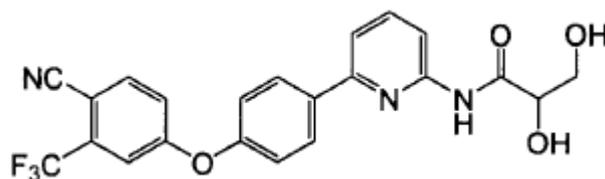
Usando la metodología sintética descrita anteriormente, se prepararon los compuestos siguientes:



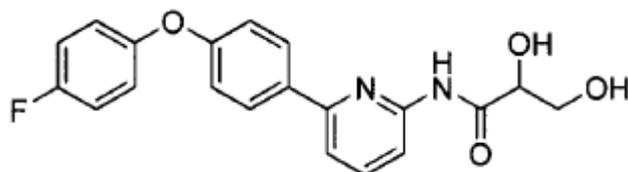
15 N-(6-(4-(4-cianofenoxy)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida (Compuesto **73**): LC/MS: $m/z = 376,2$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,60 (1 H, s), 8,22-8,12 (2 H, m), 8,12-8,05 (1 H, m), 7,95-7,82 (3 H, m), 7,75-7,70 (1 H, m), 7,30-7,17 (4 H, m), 6,07-6,02 (1 H, m), 4,92-4,87 (1 H, m), 4,17-4,12 (1 H, m), 3,67-3,62 (2 H, m).



20 N-(6-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida (Compuesto **74**): LC/MS: $m/z = 4.444,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,62 (1 H, s), 8,25-8,15 (2 H, m), 8,15-8,05 (1 H, m), 8,05-7,85 (3 H, m), 7,80-7,70 (1 H, m), 7,38-7,22 (2 H, m), 6,07-6,02 (1 H, m), 4,90-4,85 (1 H, m), 4,17-4,12 (1 H, m), 3,67-3,62 (2 H, m).



25 N-(6-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida (Compuesto **75**): LC/MS: $m/z = 4.444,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,62 (1 H, s), 8,27-8,13 (3 H, m), 8,13-8,08 (1 H, m), 7,98-7,90 (1 H, m), 7,76-7,72 (1 H, m), 7,65-7,60 (1 H, m), 7,45-7,38 (1 H, m), 7,38-7,30 (1 H, m), 6,10-6,03 (1 H, m), 4,90-4,85 (1 H, m), 4,17-4,12 (1 H, m), 3,67-3,62 (2 H, m).

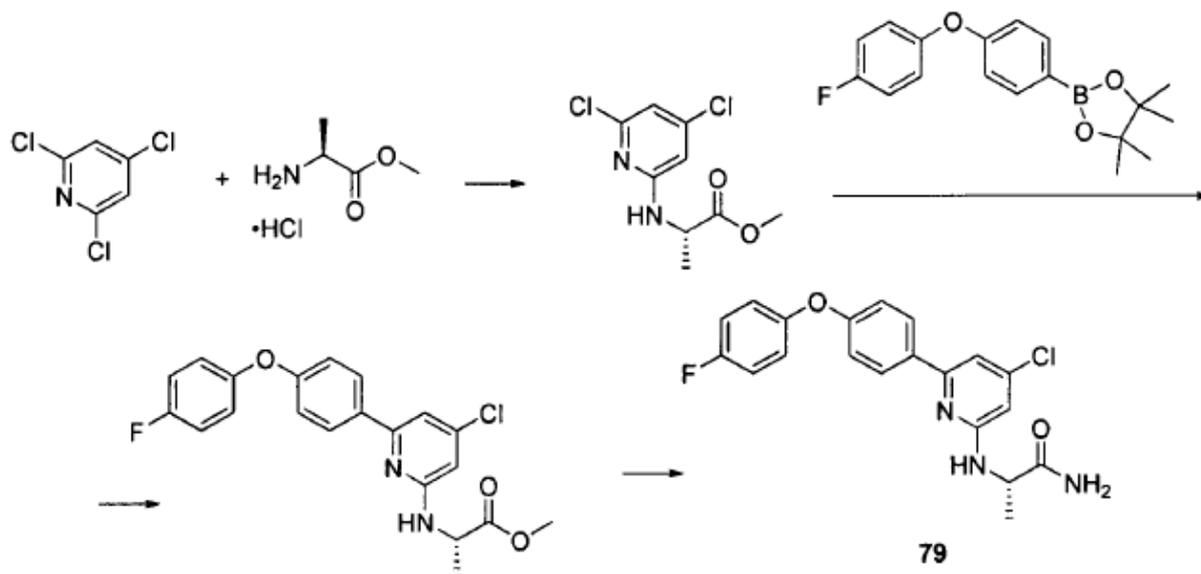


30 N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida (Compuesto **72**): LC/MS: $m/z = 369,1$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,57 (1 H, s), 8,09 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,07 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 6,06 (1 H, d, J = 5,7 Hz), 4,92 (1 H, t, J = 5,5 Hz), 4,17-4,12 (1 H, m), 3,69-3,64 (2 H, m).

EJEMPLO 20

Síntesis de (S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida

Esquema 36



5 A una disolución de la 2,4,6-tricloropiridina (10,694 g, 58,62 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se añadió hidrocloreto de (S)-metil 2-aminopropanoato (8,198 g, 58,73 mmoles) y iPr_2NEt (22,5 mL, 129 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días y se añadieron hidrocloreto de (S)-metil 2-aminopropanoato (8,184 g, 58,63 mmoles) y iPr_2NEt (10,2 mL, 58,6 mmoles) adicionales. El calentamiento se continuó durante 5 días más y se añadió hidrocloreto de (S)-metil 2-aminopropanoato (8,191 g, 58,68 mmoles) y iPr_2NEt (20 mL, 115 mmoles) adicionales. El calentamiento se continuó durante 5 días más y la reacción se enfrió. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre 250 mL de EtOAc y 100 mL de agua para proporcionar un precipitado gelatinoso. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc adicional. El filtrado orgánico se aisló y se lavó una vez con 100 mL de disolución salina concentrada. La torta del filtro que contenía el precipitado gelatinoso se lavó con MeOH y estos lavados se combinaron con la otra parte de filtrado orgánico y se evaporaron *in vacuo*. Este residuo se disolvió en DCM, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 0-50% EtOAc en hexanos. Las fracciones de isómero se aislaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-metil 2-((4,6-dicloropiridin-2-il)amino)propanoato como un sólido marrón claro (3,582 g, 14,38 mmoles, rendimiento 25%). LC/MS: $m/z = 249,2 [M+H]^+$.

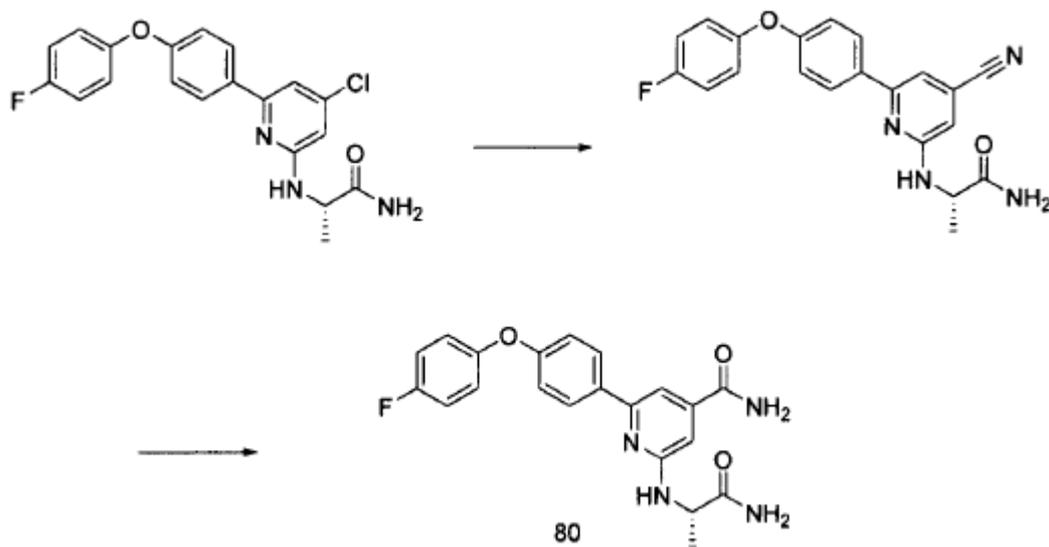
20 A una mezcla de (S)-metil 2-((4,6-dicloropiridin-2-il)amino)propanoato (1,245 g, 5,00 mmoles) en dioxano (25 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,571 g, 5,00 mmoles), 2M Na_2CO_3 acuoso (5,0 mL, 10 mmoles), y $PdCl_2(dppf)$ (0,218 g, 0,267 mmoles). El recipiente de reacción se purgó con argón, se selló, y se calentó a $80^\circ C$ toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 0-30% EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-metil 2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanoato semi-puro que se utilizó tal cual.

25 Al (S)-metil 2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanoato semi-puro (aproximadamente 5,0 mmoles) se añadió 7M NH_3 en MeOH (25 mL, 175 mmoles) en un recipiente de reacción de presión. El recipiente se selló y se calentó a $50^\circ C$ durante 3 días y a $80^\circ C$ durante 2 días adicionales. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 25-50% acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida casi pura como un aceite. 1,126 g de este material se reservaron para reacciones adicionales y 0,109 g se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa con un gradiente 40-100% de acetonitrilo en agua (+0,1% TFA). Las fracciones de producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar (S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida pura (Compuesto **79**) como la sal trifluoroacetato (0,073 g). LC/MS: $m/z = 386,1 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,08 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1 H, s), 7,31-7,23 (2 H, m), 7,17-7,11 (3 H, m), $\sim 7,0$ (1 H, v. s ancho), 6,99 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (1 H, s), 6,58 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz), 4,43-4,35 (1 H, m), 1,33 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz).

EJEMPLO 21

Síntesis de (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)isonicotinamida

Esquema 37

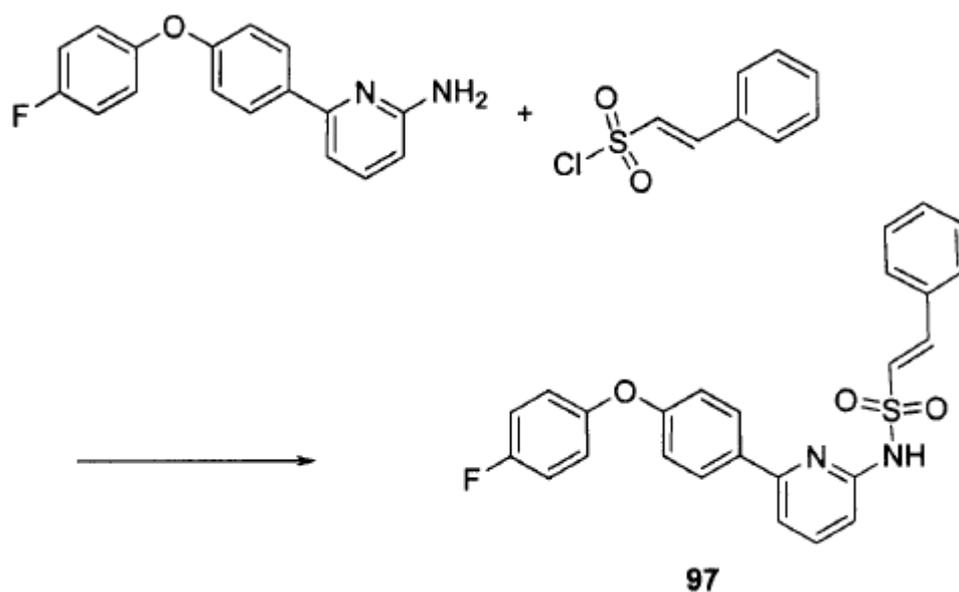


- 5 A una disolución de (S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida (0,624 g, 1,62 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,115 g, 0,98 mmoles), polvo de Zn (0,027 g, 0,41 mmoles, <150 μm), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,068 g, 0,083 mmoles). El recipiente de reacción se purgó con argón, se selló, y se calentó a 120°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 25-75% acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron *in vacuo* para proporcionar (S)-2-((4-ciano-6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida como un sólido naranja marrón (0,541 g, 1,44 mmoles, rendimiento 89%). LC/MS: $m/z = 377,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 A una suspensión de (S)-2-((4-ciano-6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida (0,541 g, 1,44 mmoles) en EtOH (5 mL) y agua (5 mL) se añadió $\text{PtH}(\text{PMe}_2\text{O})_2\text{H}(\text{PMe}_2\text{OH})$ (cantidad de punta de espátula). El recipiente de reacción se purgó con argón, se selló, y se calentó a 100°C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un disco de nailon y de nuevo se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 75-100% acetona en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron *in vacuo*. El aceite resultante se trituró con 5 mL de 10% EtOAc/hexanos, se filtró y se secó bajo vacío a 40°C para proporcionar (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)isonicotinamida (Compuesto **80**) como un polvo amarillo claro (0,361 g, 0,915 mmoles, rendimiento 64%). LC/MS: $m/z = 395,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,11 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,08 (1 H, s), 7,54 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,30-7,23 (2 H, m), 7,17-7,10 (2 H, m), 7,03 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (1 H, br d, $J = 6,8$ Hz), 6,92-6,88 (2 H, m), 4,43-4,34 (1 H, m), 1,34 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz).
- 20

EJEMPLO 22

Síntesis de (E)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)-2-feniletenosulfonamida

Esquema 38



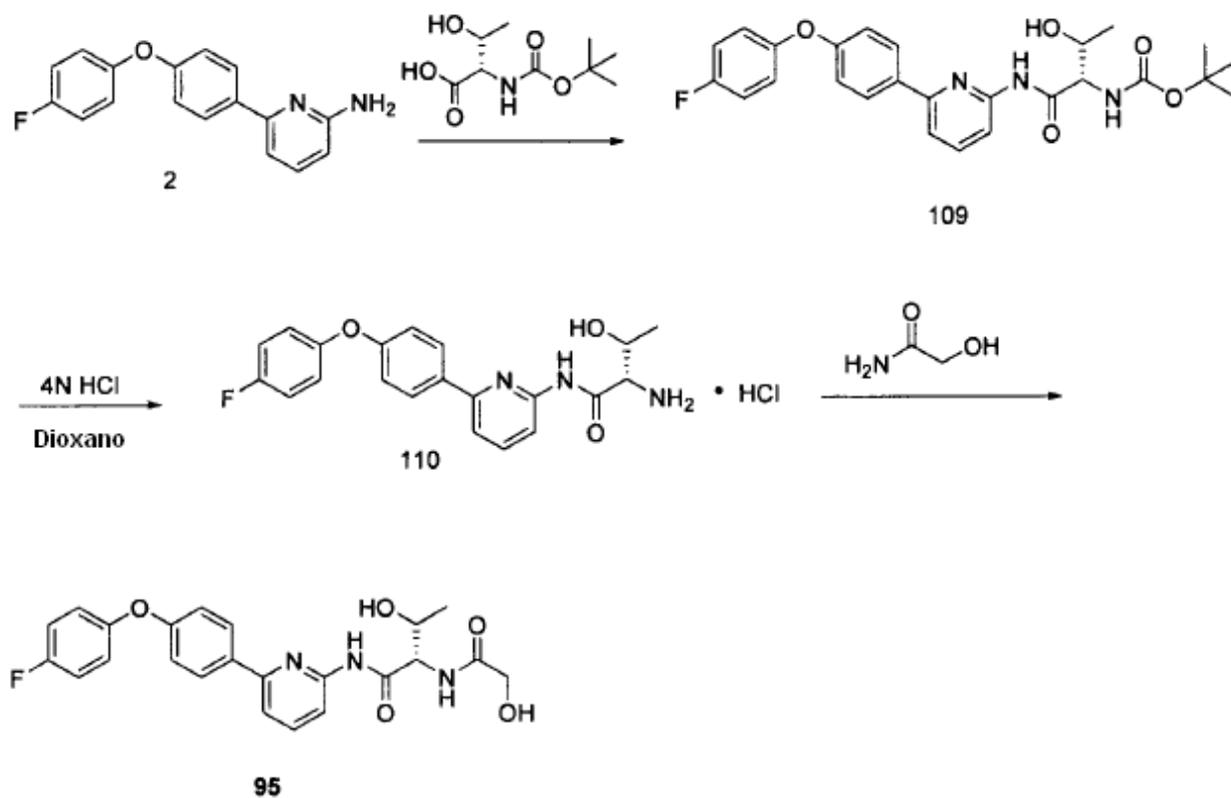
5 En un vial de 50-mL con un septo de tapón de rosca, se disolvió 6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-amina (1,5 g, 5,36 mmoles) en piridina (4 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A la disolución se añadió cloruro de 2-feniletenosulfonilo (Aldrich, 1,6 g, 8 mmoles) disuelto en piridina (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, el precipitado se recogió por filtración en vacío, y la torta del filtro se lavó con 20 mL de metanol frío para proporcionar (E)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-feniletenosulfonamida (Compuesto **97**) (907 mg, sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO): 10,94-10,88 (1 H, m), 8,05-7,97 (2 H, m), 7,79-7,66 (4 H, m), 7,56-7,45 (2 H, m), 7,43-7,33 (3 H, m), 7,32-7,24 (2 H, s), 7,16-7,08 (2 H, m), 6,99-6,92 (2 H, m), 6,91-6,84 (1 H, m). LCMS: *m/z* = 447 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 23

Síntesis de (2S,3S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxiacetamido)butanamida

Esquema 39

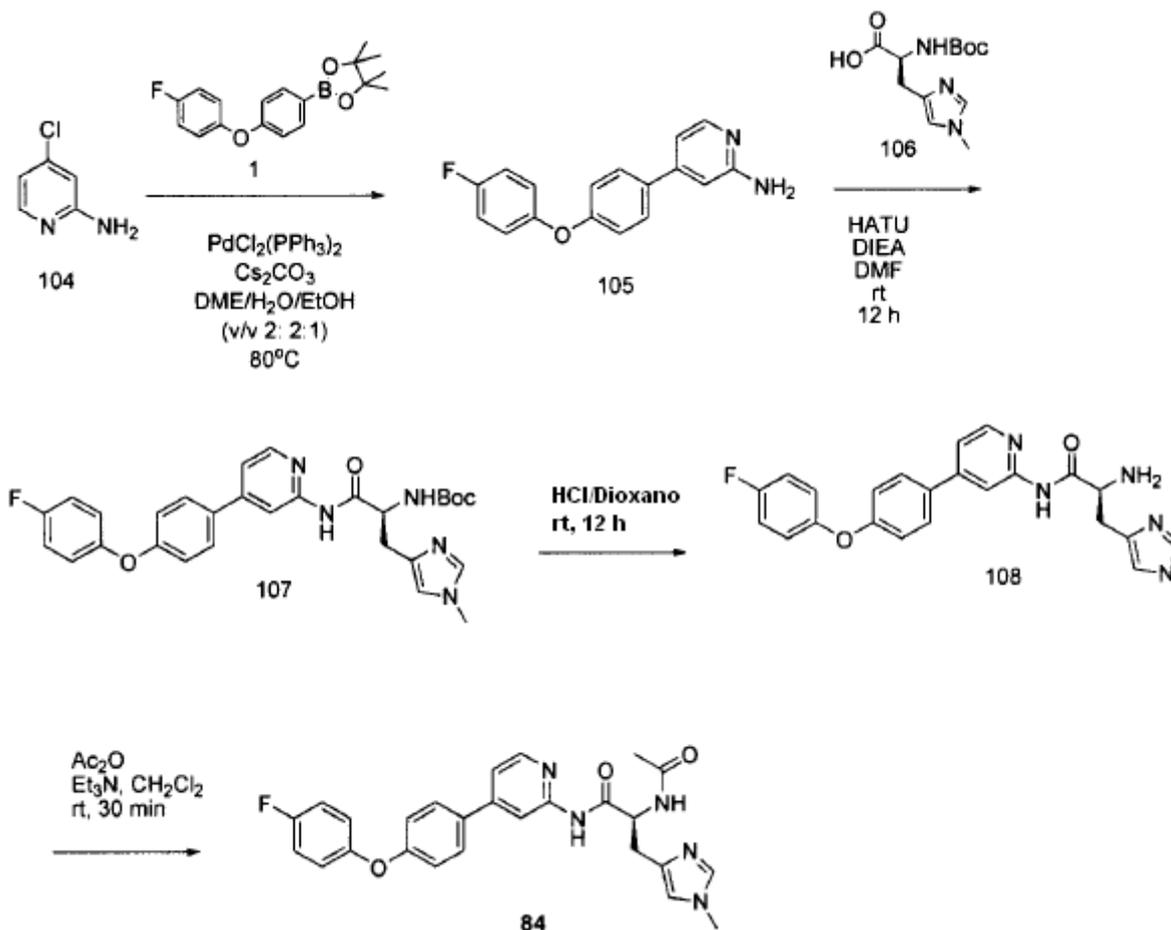


- De una manera similar a la mostrada en el Esquema 32 del EJEMPLO 16, una mezcla de Boc-Thr-OH (adquirido en Sigma-Aldrich, 219 mg, 1,0 mmol) y HATU (adquirido en GenScript Corporation, 606 mg, 1,60 mmoles) en una mezcla de THF/DCM (10 mL) se agitó durante 1 h y se añadió a esto el compuesto **2** (280 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30% EtOAc en hexano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-propionamida (Compuesto **109**) (392 mg, rendimiento 81,5%). R_f = 0,6, LC/MS: m/z = 482,1 [M+H]⁺.
- 10 Al compuesto **109** (392 mg, 0,81 mmoles) en dioxano seco (3 mL) se añadió 4,0N HCl en dioxano (2 mL, 8,1 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para proporcionar (S)-2-amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-propionamida (Compuesto **110**) como la sal HCl (312 mg, rendimiento 92%) que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.
- 15 Se trató (2S,3S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-amino-butanamida (como la sal HCl) (194 mg, 0,47 mmoles) con ácido glicólico (35,7 mg, 0,47 mmoles) en presencia de HATU (90,7 mg, 0,47 mmoles), DIEA (0,17 mL, 0,93 mmoles) en una mezcla de DCM/THF (5mL). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento, el residuo aceitoso se purificó por TLC preparativa para proporcionar (2S,3S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxiacetamido)butanamida (Compuesto **95**) (98 mg, 48%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,07 (3H, d, J = 9,00 Hz), 7,85 (1H, t, J = 7,99 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,90 Hz), 7,01-7,19 (6H, m), 4,63 (1H, br), 4,32-4,40 (1H, m), 4,11 (2H, s), 1,27 (3H, d, J = 6,39 Hz). LC/MS: m/z = 440,1 [M+H]⁺.
- 20

EJEMPLO 24

Síntesis de (S)-2-acetamido-N-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridina-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida

Esquema 40

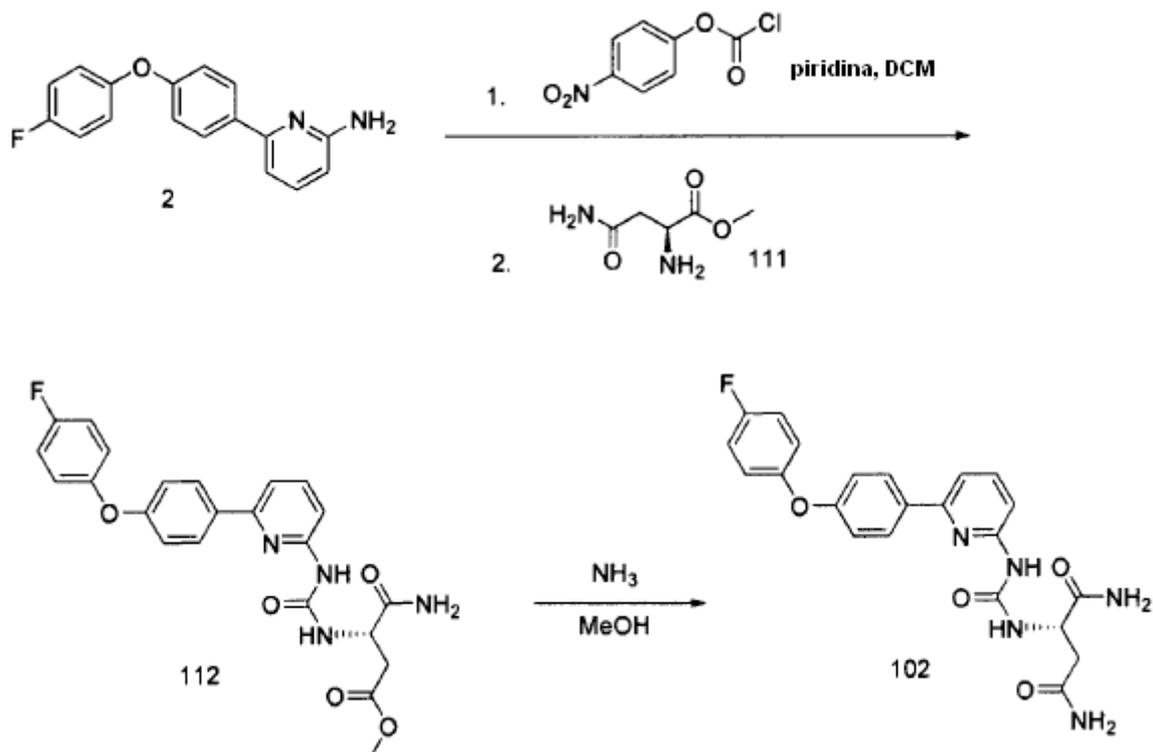


Un recipiente de reacción sellado que contiene el compuesto **104** (488 g, 3,8 mmoles), compuesto **1** (1 g, 3,18 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (179 mg, 0,25 mmoles), Cs₂CO₃ (2 g, 6,4 mmoles) en un disolvente mixto de DME (6 mL), etanol (3 mL) y agua (6 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y disolución salina concentrada (20 mL). Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó en Combiflash (40 g gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto **105** como un sólido marrón (338 mg, 38%). Una mezcla de compuesto **105** (338 mg, 1,2 mmoles), compuesto **106** (260 mg, 1,2 mmoles), HATU (454 mg, 1,2 mmoles), y DIEA (0,663 mL, 3,6 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se cargó en gel de sílice y se purificó con Combiflash (5-10% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto **107** con bajo rendimiento. Una disolución del compuesto **107** en EtOAc se trató con 4 N HCl/dioxano a temperatura ambiente durante 12 h y el compuesto **108** se obtuvo retirando por pipeteo la disolución clara. El compuesto **108** se suspendió en CH₂Cl₂ (1 mL), y a la suspensión se añadió Ac₂O (0,05 mL) y Et₃N (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó con columna (C-18) de fase inversa en Combiflash para proporcionar (S)-2-acetamido-N-(4-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridina-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **84**) como la sal TFA (10 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,82 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 8,30 (1H, s), 7,78 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,21-7,10 (6H, m), 4,93 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,06 (3H, s). LC/MS: m/z = 474 [M+H]⁺.

EJEMPLO 25

Síntesis de (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)piridin-2-il)ureido)succinamida

Esquema 41



Una disolución de compuesto **2** (100 mg, 0,36 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió lentamente a una disolución de DCM (5 mL) que contenía cloroformato de 4-nitro fenoxi (72 mg, 0,36 mmoles) y piridina (57 mg, 0,72 mmoles) enfriada en un baño de hielo. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución de DCM (5 mL) que contenía el éster de amina compuesto **111** (53 mg, 0,36 mmoles) y piridina (29 mg, 0,36 mmoles) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y 1N HCl y la capa orgánica se recogió, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo evaporación giratoria. El producto crudo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto **112** como un sólido blanco (100 mg, rendimiento 62%).

El compuesto **112** (100 mg, 0,22 mmoles) se disolvió en 1 mL de DCM y se añadieron 5 mL de 7N NH₃ en MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se eliminó bajo evaporación giratoria y el residuo se sometió a cromatografía flash en columna en gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)succinamida (Compuesto **102**) como un sólido blanco (70 mg, rendimiento 73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,30 (1H, s), 8,55 (1H, br), 8,10 (2H, m), 7,70 (1 H, m), 7,10-7,50 (11H, m), 6,85 (1H, s), 4,55 (1H, m), 2,55 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 438 [M+H]⁺.

EJEMPLO 26

Los Compuestos de la Invención siguientes se prepararon usando la metodología descrita en los EJEMPLOS anteriores:

(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **32**): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,60 (1H, br), 10,35 (1H, br), 8,20 (1H, br), 8,10 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, s), 7,20 (2H, t, J = 8,2Hz), 7,09 (2H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,78 (1H, br), 4,68 (1H, s), 2,70-3,01 (2H, m), 1,82 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 460 [M+H]⁺.

(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **77**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,87-7,99 (3H, m), 7,65 (1H, m), 7,40 (1H, m), 6,85-7,05 (6H, m), 6,80 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,51 (3H, s), 2,80-3,10 (2H, m), 1,82 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 474 [M+H]⁺.

(R)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **78**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (1H, s), 7,90 (3H, m), 7,71 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,25 (1H, s), 6,90-7,10 (6H, m), 3,80 (3H, s), 2,90-3,20 (3H, m), 1,21 (6H, s). LC/MS: *m/z* = 518 [M+H]⁺.

- (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-propionamidopropanamida (Compuesto **81**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (3H, m), 7,71 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,30-7,55 (2H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,55 (3H, s), 2,90-3,20 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 8,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 488 [M+H]⁺.
- 5 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-isobutiramido-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **82**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80-8,05 (3H, m), 7,71 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,40 (2H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,50 (3H, s), 2,75-3,00 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,01 (6H, m). LC/MS: *m/z* = 502 [M+H]⁺.
- (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-pivalamidopropanamida (Compuesto **83**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,80-8,05 (3H, m), 7,65 (1H, m), 7,40 (2H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,55 (3H, s), 2,75-3,05 (2H, m), 1,11 (9H, s). LC/MS: *m/z* = 516 [M+H]⁺.
- 10 (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto **85**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,80-8,05 (3H, m), 7,70 (1H, m), 7,40 (2H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,50 (3H, s), 2,75-3,00 (2H, m), 1,55 (1H, m), 0,55-0,85 (4H, m). LC/MS: *m/z* = 500 [M+H]⁺.
- 15 (S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)propanamida (Compuesto **86**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,80-8,05 (3H, m), 7,70 (1H, m), 7,40 (2H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,50 (3H, s), 2,75-3,25 (4H, m). LC/MS: *m/z* = 542 [M+H]⁺.
- (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanamida (Compuesto **87**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,90 (1H, s), 8,10 (3H, m), 7,80 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,20 (1H, s), 6,95-7,23 (6H, m), 5,05 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,10-3,40 (2H, m), 2,05 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 474 [M+H]⁺.
- 20 (R)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (Compuesto **88**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,65 (1H, s), 7,85-8,05 (5H, m), 7,70 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,30 (1H, s), 6,80-7,10 (6H, m), 5,05 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,20-3,45 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 604 [M+H]⁺.
- (R)-2-acetamido-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-N-(6-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piridin-2-il)propanamida (Compuesto **94**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,80 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,95-8,15 (4H, m), 7,80 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,10-7,30 (3H, m), 4,95 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,05-3,30 (2H, m), 2,10 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 525 [M+H]⁺.
- N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-benzod[*d*]imidazol-6-carboxamida (Compuesto **98**): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,6 (1H, s), 8,41 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,12 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2, 8,8 Hz), 7,84 (1H, t, J = 8Hz), 7,64 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,02 (2H, m), 3,84 (3H, s). LC/MS: *m/z* = 439 [M+H]⁺.
- 30 (S)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida (Compuesto **99**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,80 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,80-7,05 (6H, m), 6,70 (1H, m), 6,52 (1H, s), 4,62 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,90 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 475 [M+H]⁺.
- 35 (S)-metil 2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoato (Compuesto **100**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,80-7,10 (6H, m), 6,75 (1H, m), 6,52 (1H, s), 4,62 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,90 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 490 [M+H]⁺.
- (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-indol-2-il)propanamida (Compuesto **101**): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,65 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,70 (1H, br), 7,80 (2H, m), 7,40-7,70 (3H, m), 7,35 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,00-7,15 (4H, m), 6,95 (2H, m), 6,70 (3H, m), 4,50 (1H, m), 2,70-2,90 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 510 [M+H]⁺.
- 40 (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida (Compuesto **103**): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,62 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,70 (1H, br), 8,01 (2H, s), 7,70 (1H, m), 7,50 (3H, m), 6,95-7,25 (8H, m), 6,70 (1H, m), 4,50 (1H, m), 2,60-3,00 (2H, m). LC/MS: *m/z* = 461 [M+H]⁺.

EJEMPLO 27

- 45 Los Compuestos de la Invención representativos se han ensayado en el ensayo con agente de tinción de sodio FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA®} con ensayo de KCl y/o ensayo de electrofisiología (EP) para actividad bloqueadora de los canales de sodio, que se describe con más detalle anteriormente. Los valores representativos se presentan en la TABLA 4.

TABLA 4

Evaluación de los compuestos como bloqueadores de los canales de sodio (Na_v)

No. de Ejemplo de Compuesto	Actividad $Na_v1.7$ (μM)		
	Ensayo FLIPR CI_{50} (μM) \pm SEM	Ensayo EP K_i	Ensayo EP K_r
3	0,042 \pm 0,02	0,194 \pm 0,070	
4	0,064 \pm 0,02	0,130 \pm 0,030	
7	0,067 \pm 0,007	0,059 \pm 0,010	18,000 \pm 1,000
8	0,036 \pm 0,004		
9	0,091 \pm 0,02		
10	0,091 \pm 0,03		
11	0,086 \pm 0,02		
12	0,096 \pm 0,004	0,257 \pm 0,060	5,063
13	0,075 \pm 0,017	0,075 \pm 0,020	10,2000 \pm 0,200
15	0,26 \pm 0,07		
17	0,094 \pm 0,03		
18	1,5 \pm 0,3		
24	2,9 \pm 0,8		
26	>20		
27	0,34 \pm 0,05		
28	0,22 \pm 0,07		
29	0,32 \pm 0,05		
31	0,18 \pm 0,02		
32	0,086 \pm 0,02	0,025 \pm 0,000	0,580 \pm 0,100
33	0,11 \pm 0,02	0,206 \pm 0,040	5,309 \pm 0,560
34	0,58 \pm 0,05		
35	0,13 \pm 0,02		
36	0,14 \pm 0,01		
37	0,12 \pm 0,03		
38	0,14 \pm 0,03	0,019 \pm 0,010	1,196 \pm 0,310
40	0,13 \pm 0,03		
41	0,066 \pm 0,008		
44	0,059 \pm 0,12		
45	0,30 \pm 0,07		
50	2,24 \pm 0,15		
53	7,34 \pm 0,68		

ES 2 570 784 T3

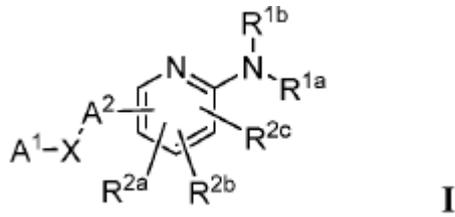
No. de Ejemplo de Compuesto	Actividad Na _v 1.7 (μM)		
	Ensayo FLIPR Cl ₅₀ (μM) ± SEM	Ensayo EP K _i	Ensayo EP K _r
54	0,07 ± 0,02		
55	0,06 ± 0,006		
56	0,14 ± 0,05	0,195 ± 0,070	32,235 ± 8,380
57	0,16 ± 0,03		
58	0,11 ± 0,04		
59	0,31 ± 0,07		
60	0,46 ± 0,08	0,113 ± 0,050	4,944 ± 0,810
61	0,12 ± 0,05		
62	1,34 ± 0,21		
63	1,15 ± 0,07		
64	0,12 ± 0,01		
65	>20		
66	5,0 ± 0,88	1,374 ± 0,170	
70	0,27 ± 0,032	0,046 ± 0,000	0,803 ± 0,200
72	0,074 ± 0,003	0,143 ± 0,030	8,914 ± 1,210
73	0,358 ± 0,020		
74	0,678 ± 0,043		
75	0,609 ± 0,027		
76	>20		
77	0,111 ± 0,007		
78	0,608 ± 0,075		
79	0,276 ± 0,079		
80	1,341 ± 0,277		
81	0,064 ± 0,010		
82	0,046 ± 0,005		
83	0,020 ± 0,002		
84	0,290 ± 0,025		
85	0,111 ± 0,011		
86	0,084 ± 0,007		
87	0,140 ± 0,002		
88	0,159 ± 0,024		
89	0,134 ± 0,018		
90	0,070 ± 0,012		

ES 2 570 784 T3

No. de Ejemplo de Compuesto	Actividad Na _v 1.7 (μM)		
	Ensayo FLIPR Cl ₅₀ (μM) ± SEM	Ensayo EP K _i	Ensayo EP K _r
91	0,275 ± 0,030		
92	0,198 ± 0,053		
93	0,113 ± 0,027		
94	0,335 ± 0,068		
95	0,172 ± 0,016		
96	>20		
97	1,440 ± 0,194		
98	>20		
99	0,667 ± 0,162		
100	0,226 ± 0,020		
101	4,021 ± 0,366		
102	0,613 ± 0,029		
103	1,619 ± 0,226		

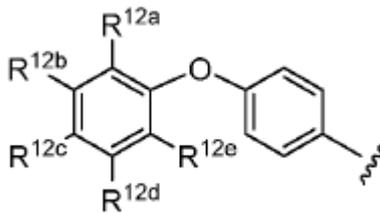
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



en la que:

5 A^1-X-A^2- es:



en la que:

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , y R^{12e} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
- 10 b) halo;
- c) nitro;
- d) ciano;
- e) hidroxil;
- f) amino;
- 15 g) alquilamino;
- h) dialquilamino;
- i) haloalquilo;
- j) hidroxialquilo;
- k) alcoxi;
- 20 l) haloalcoxi;
- m) ariloxi;
- n) aralquiloxi;
- o) alquiltio;
- p) carboxamido;

- q) sulfonamido;
 - r) alquilcarbonilo;
 - s) arilcarbonilo;
 - t) alquilsulfonilo;
 - 5 u) arilsulfonilo;
 - v) ureido;
 - w) guanidino;
 - x) carboxi;
 - y) carboxialquilo;
 - 10 z) alquilo;
 - aa) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
 - bb) alqueno sustituido opcionalmente;
 - cc) alquinilo sustituido opcionalmente;
 - dd) arilo sustituido opcionalmente;
 - 15 ee) heteroarilo sustituido opcionalmente; y
 - ff) heterociclo sustituido opcionalmente; o
- R^{12a} y R^{12b} , o R^{12b} y R^{12c} , o R^{12c} y R^{12d} , o R^{12d} y R^{12e} , tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterociclo sustituido opcionalmente de 5 ó 6 miembros,
- R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 a) alquilo sustituido opcionalmente;
 - b) (heterociclo)alquilo ;
 - c) (heteroaril)alquilo;
 - d) (amino)alquilo;
 - e) (alquilamino)alquilo;
 - 25 f) (dialquilamino)alquilo;
 - g) (carboxamido)alquilo;
 - h) (ciano)alquilo;
 - i) alcoxialquilo;
 - j) hidroxialquilo;
 - 30 k) heteroalquilo;
 - l) heterociclo sustituido opcionalmente;
 - m) $-SO_2R^6$; y

n) $-\text{COR}^7$;

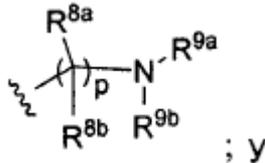
en el que:

R^6 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo sustituido opcionalmente;
- 5 b) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
- c) arilo sustituido opcionalmente;
- d) heteroarilo sustituido opcionalmente;
- e) amino;
- f) alquilamino;
- 10 g) dialquilamino;
- h) cicloalquilamino;
- i) heterocicloalquilamino;
- j) heteroarilamino;
- k) arilamino; y
- 15 l) alquenilo sustituido opcionalmente;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) heteroarilo sustituido opcionalmente;
- b)



- 20 c) hidroxialquilo;

en el que:

p es 0, 1, ó 2;

cada R^{8a} y R^{8b} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
- 25 b) alquilo sustituido opcionalmente;
- c) aralquilo;
- d) (heterociclo)alquilo ;
- e) (heteroaril)alquilo;
- f) (amino)alquilo;
- 30 g) (alquilamino)alquilo;
- h) (dialquilamino)alquilo;

- i) (carboxamido)alquilo;
 - j) (ciano)alquilo;
 - k) alcoxialquilo;
 - l) hidroxialquilo;
- 5 m) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
- n) arilo sustituido opcionalmente;
 - o) heterociclo sustituido opcionalmente;
 - p) heteroarilo sustituido opcionalmente; y
 - q) carboxamido;
- 10 R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en:
- a) hidrógeno;
 - b) alquilo sustituido opcionalmente;
 - c) -COR¹⁰;
 - d) -SO₂R¹¹; y
- 15 e) -R²⁵;
- en el que:
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en:
- a) alquilo sustituido opcionalmente;
 - b) aralquilo;
- 20 c) (heterociclo)alquilo;
- d) (heteroaril)alquilo;
 - e) (amino)alquilo;
 - f) (alquilamino)alquilo;
 - g) (dialquilamino)alquilo;
- 25 h) (carboxamido)alquilo;
- i) (ciano)alquilo;
 - j) alcoxialquilo;
 - k) hidroxialquilo;
 - l) heteroalquilo;
- 30 m) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
- n) arilo sustituido opcionalmente;
 - o) heterociclo sustituido opcionalmente;
 - p) heteroarilo sustituido opcionalmente;
 - q) amino;
- 35 r) alquilamino;

- s) dialquilamino;
- t) cicloalquilamino;
- u) heterocicloalquilamino;
- v) heteroarilamino;

- 5 w) arilamino;
- x) alcoxi; y
 - y) haloalquilo

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo sustituido opcionalmente;
- 10 b) aralquilo;
- c) (heterociclo)alquilo ;
 - d) (heteroaril)alquilo;
 - e) (amino)alquilo;
 - f) (alquilamino)alquilo;
- 15 g) (dialquilamino)alquilo;
- h) (carboxamido)alquilo;
 - i) (ciano)alquilo;
 - j) alcoxialquilo;
 - k) hidroxialquilo;
- 20 l) heteroalquilo;
- m) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
 - n) arilo sustituido opcionalmente;
 - o) heterociclo sustituido opcionalmente;
 - p) heteroarilo sustituido opcionalmente;

- 25 q) amino;
- r) alquilamino;
 - s) dialquilamino;
 - t) cicloalquilamino;
 - u) heterocicloalquilamino;

- 30 v) heteroarilamino; y
- w) arilamino;

R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido opcionalmente; o

R^{9a} y R^{9b} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros;

- 35 R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
- b) alquilo sustituido opcionalmente;
- c) (heterociclo)alquilo;
- d) (heteroaril)alquilo;
- 5 e) (amino)alquilo;
- f) (alquilamino)alquilo ;
- g) (dialquilamino)alquilo ;
- h) (carboxamido)alquilo;
- i) (ciano)alquilo;
- 10 j) alcoxialquilo; y
- j) hidroxialquilo; o

R^{1a} y R^{1b} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente de 3 a 8 miembros

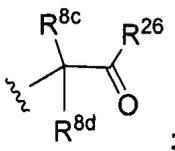
R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

- 15 a) hidrógeno;
- b) halo;
- c) nitro;
- d) ciano;
- e) hidroxi;
- 20 f) amino;
- g) alquilamino;
- h) dialquilamino;
- i) haloalquilo;
- j) hidroxialquilo;
- 25 k) alcoxi;
- l) haloalcoxi;
- m) ariloxi;
- n) aralquiloxi;
- o) alquiltio;
- 30 p) carboxamido;
- q) sulfonamido;
- r) alquilcarbonilo;
- s) arilcarbonilo;
- t) alquilsulfonilo;
- 35 u) arilsulfonilo;
- v) ureido;

- w) guanidino;
- x) carboxi;
- y) carboxialquilo;
- z) alquilo sustituido opcionalmente

- 5 aa) (amino)alquilo; y
bb) (diamino)alquilo; y

R²⁵ es:



R^{8c} y R^{8d}, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en:

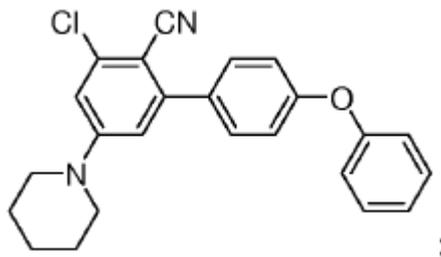
- 10 a) hidrógeno;
b) alquilo sustituido opcionalmente;
c) aralquilo;
d) (heterociclo)alquilo;
e) (heteroaril)alquilo;
- 15 f) (amino)alquilo;
g) (alquilamino)alquilo;
h) (dialquilamino)alquilo;
i) (carboxamido)alquilo;
j) (ciano)alquilo;
- 20 k) alcoxialquilo;
l) hidroxialquilo;
m) cicloalquilo sustituido opcionalmente;
n) arilo sustituido opcionalmente;
o) heterociclo sustituido opcionalmente; y
- 25 p) heteroarilo sustituido opcionalmente; y

R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en:

- a) hidrox;
- b) alcoxi;
- c) amino;
- 30 d) alquilamino;
- e) dialquilamino;
- f) hidroxialquilamino;
- g) arilamino; y

h) cicloalquilamino,

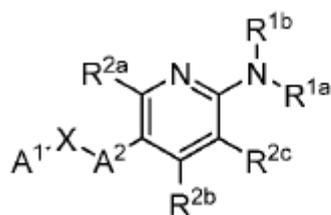
con la condición de que el compuesto no es 3-cloro-4'-fenoxi-5-(piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo que tiene la fórmula siguiente:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene

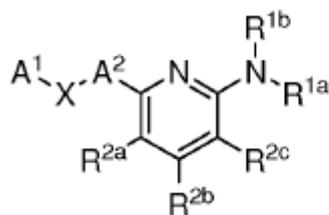
(a) Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, o

10 (b) Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

(i) R^{1b} es hidrógeno y R^{1a} es un heterociclo sustituido opcionalmente;

15 (ii) en el que R^{1a} y R^{1b} se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido opcionalmente;

(iii) R^{1b} es hidrógeno y R^{1a} es (heterociclo)alquilo;

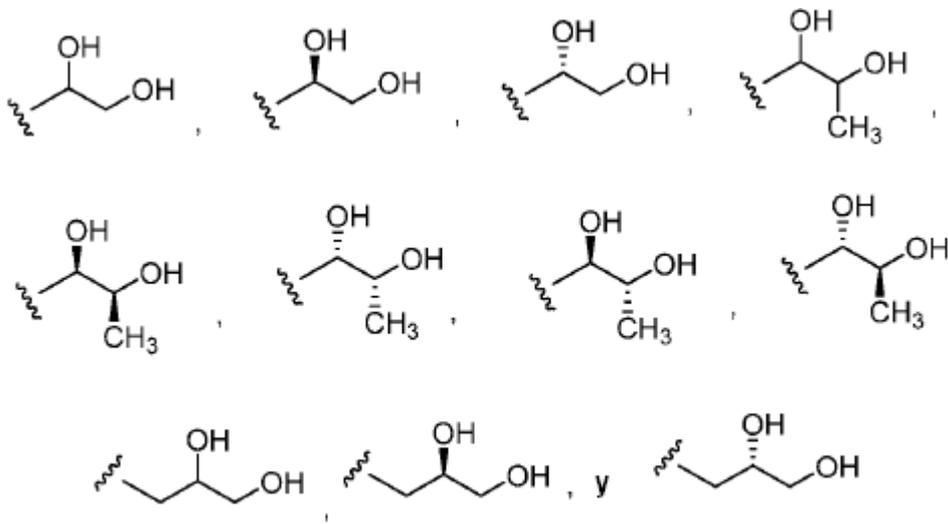
(iv) R^{1b} es hidrógeno y R^{1a} es COR⁷, en el que R⁷ se selecciona como heteroarilo sustituido opcionalmente;

(v) R^{1b} es hidrógeno y R^{1a} es (carboxamido)alquilo;

20 (vi) R^{1a} es -SO₂R⁶, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste; en el que preferiblemente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido opcionalmente, amino, heteroarilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente y alquenilo sustituido opcionalmente;

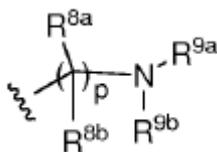
25 (vii) R^{1a} es -SO₂R⁶ y R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxialquilo; en el que preferiblemente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido opcionalmente, amino, heteroarilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente y alquenilo sustituido opcionalmente;

(viii) R^{1a} es -COR⁷ y R⁷ es hidroxialquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y en el que preferiblemente dicho hidroxialquilo es un dihidroxialquilo C₂₋₄, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y más preferiblemente dicho dihidroxialquilo C₂₋₄ se selecciona del grupo que consiste en:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste;

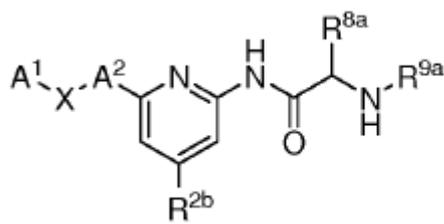
(ix) R^{1a} es -COR⁷ y R⁷ es:



y en el que p es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y

en el que preferiblemente R^{2a} y R^{2c} es cada uno hidrógeno.

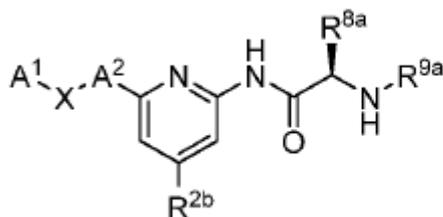
10 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste; y

que tiene preferiblemente

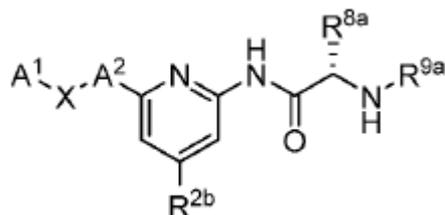
(a) Fórmula VI:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste; o

(b) Fórmula VII:



VII

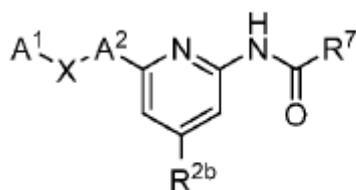
o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y en el que preferiblemente

(i) R^{9a} es hidrógeno; o

- 5 (ii) R^{9a} es -COR¹⁰, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, en el que preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterociclo sustituido opcionalmente, amino, alcoxialquilo, alquilamino, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo y alcoxi, y más preferiblemente R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en carboxamido, alquilo sustituido opcionalmente, aralquilo, (heteroaril)alquilo, hidrógeno, (carboxamido)alquilo e hidroxialquilo;

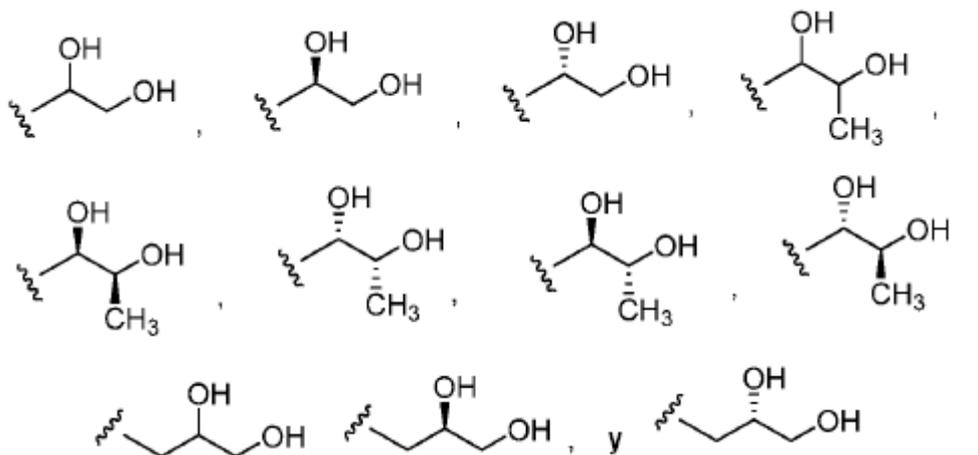
(iii) R^{9a} es -SO₂R¹¹, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y en el que preferiblemente R¹¹ es alquilo sustituido opcionalmente.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IX:



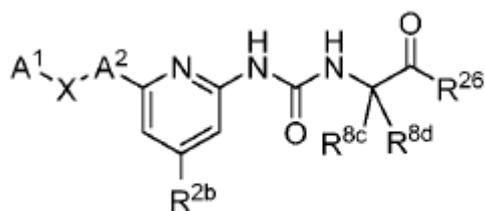
IX

- 15 en el que R⁷ es hidroxialquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y en el que preferiblemente dicho hidroxialquilo es un dihidroxialquilo C₂₋₄, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y más preferiblemente dicho hidroxialquilo se selecciona del grupo que consiste en:

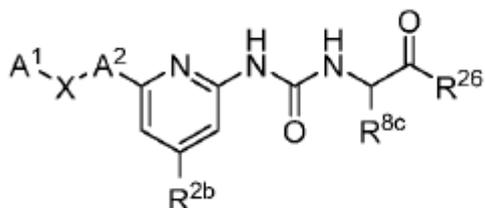


o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula X:

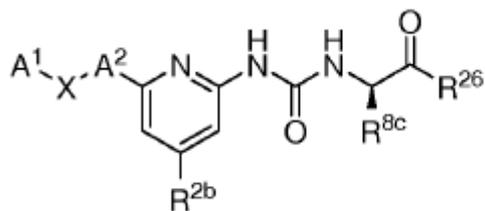
**X**

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y que tiene preferiblemente la Fórmula **XI**:

**XI**

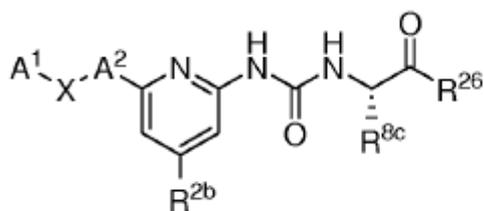
o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y que tiene más preferiblemente

5 (i) Fórmula **XII**:

**XII**

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, o

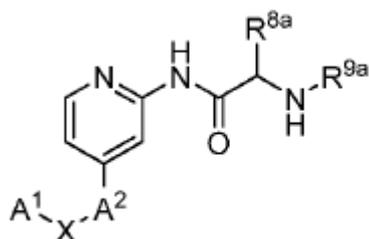
(ii) que tiene la Fórmula **XIII**:

**XIII**

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste,

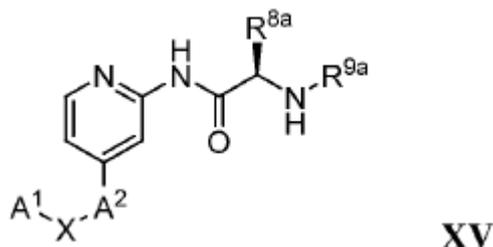
y en el que preferiblemente R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste; y aún más preferiblemente R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (heterociclo)alquilo, (heteroaril)alquilo, y (carboxamido)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

15 7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula **XIV**:

**XIV**

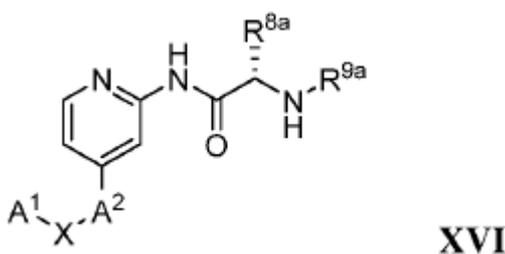
o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y que tiene preferiblemente

(i) Fórmula **XV**:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste; o

5 (ii) que tiene la Fórmula **XVI**:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y en el que preferiblemente R^{9a} es -COR¹⁰, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y más preferiblemente en el que R¹⁰ es alquilo sustituido opcionalmente y en el que R^{8a} es (heteroaril)alquilo sustituido opcionalmente.

10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en halo, hidroxialquilo e hidrógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^{12a} a R^{12e} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, y haloalquilo, y más preferiblemente en el que R^{12c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, ciano, y trifluorometilo y en el que R^{12d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, y trihalometilo.

15

10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida;

(S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-fenilpropanamida;

(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida;

20 (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida;

(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-(2-metoxietoxi)acetamido)-4-metilpentanamida;

(S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)nicotinamida;

(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3-isopropilureido)-4-metilpentanamida;

(S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-metil-2-ureidopentanamida;

25 N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida;

(S)-N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)metanosulfonamida;

N-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)sulfamida;

(S)-N-(4-(1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida;

(S)-N-(4-(1,2-dihidroxietil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

30 N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida;

- N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida;
- N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- (S)-2-amino-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida;
- (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida;
- 5 (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida;
- (S)-1-acetil-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(2-metoxiacetamido)propanamida;
- (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida;
- 10 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida;
- (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)propanamida;
- (S)-terc-butil (1-amino-4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato;
- (S)-terc-butil (4-amino-1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato;
- 15 N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)ciclopropanocarboxamida;
- N-((S)-1-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- ácido 2-(4-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)acético;
- ácido 1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico;
- ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;
- 20 ácido (2S,4R)-1-(4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;
- 1-(2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona;
- 2-amino-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-6-hidroxipirimidina-4-carboxamida;
- (S)-1-(2-((4-(1,2-dihidroxi-etil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona,
- ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- 25 ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- N-((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
- N-((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-isonicotinamida,
- ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
- éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-hidroxi-etil)-carbámico,
- 30 (S)-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-acetilamino)-propionamida,
- (S)-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-2-ureido-propionamida,
- éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-ilcarbamoil}-2-piridin-3-il-etil)-carbámico;
- (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida,
- (S)-2-acetilamino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-butiramida,
- 35 (S)-2-amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-hidroxi-propionamida, y
- (S)-2-amino-N-{6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-piridin-3-il-propionamida,
- o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, o
- un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida,
 N-(6-(4-(4-cianofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida,
 N-(6-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida,
 N-(6-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)-2,3-dihidroxiopropanamida,
 5 2,3-dihidroxi-N-(6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-il)propanamida,
 (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida,
 (R)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida,
 (S)-2-((4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)propanamida,
 (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)isonicotinamida,
 10 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-propionamidopropanamida,
 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-isobutiramido-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida,
 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-pivalamidopropanamida,
 (S)-2-acetamido-N-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida,
 15 (S)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida,
 (S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)propanamida,
 (S)-2-acetamido-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanamida,
 (R)-N-(1-((6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 20 (S)-2-(3-(terc-butil)ureido)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxiopropanamida,
 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2-hidroxiacetamido)-4-metilpentanamida,
 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(3-isopropilureido)propanamida,
 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)propanamida,
 25 (S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-metoxiacetamido)propanamida,
 (2S,3S)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-3-hidroxi-2-(2-hidroxiacetamido)butanamida,
 (E)-N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-2-fenileteno sulfonamida,
 N-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida,
 (S)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanamida,
 30 (S)-metil 2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoato,
 (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-indol-2-il)propanamida,
 (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)succinamida, y
 (R)-2-(3-(6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)piridin-2-il)ureido)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.
- 35 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, retraso mental, un trastorno
- 40

neurodegenerativo, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local; en el que el medicamento es preferiblemente para el tratamiento del dolor; y más preferiblemente para

(i) tratamiento preventivo o paliativo del dolor; o

5 (ii) dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico.

10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste para uso en el tratamiento de ictus, daño neuronal que resulta de trauma de cabeza, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor paroxístico extremo, atrofia cerebelar, ataxia, retraso mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el uso es preferiblemente en el tratamiento del dolor.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el uso es en el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.

15 16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, para tratar un trastorno que responde al bloqueo de los canales del ión sodio.

20 18. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, para uso en el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de los canales del ión sodio.

19. El compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C , o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

25 20. Un método para cribar un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un sitio de unión en una proteína usando un compuesto radiomarcado de la reivindicación 19, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una proteína soluble o asociada a membrana o fragmento de ésta para formar una mezcla; b) titular la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho sitio de unión.

30 21. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.