

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 700**

51 Int. Cl.:

C07D 263/30 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2015** **E 15808102 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019** **EP 3224252**

54 Título: **Derivados de carboxamida y urea a base de oxazol y tiazol sustituidos como ligandos del receptor de vainilloide II**

30 Prioridad:

24.11.2014 EP 14003949

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2019

73 Titular/es:

MEDIFRON DBT INC. (100.0%)
A 1401, Woolim Blue 9 building, 583 Yangcheon-ro, Gangseo-gu
Seoul, 157-779, KR

72 Inventor/es:

FRANK-FOLTYN, ROBERT;
HABERMANN, CHRISTOPHER;
BAHRENBERG, GREGOR;
LESCH, BERNHARD;
DAMANN, NILS;
SCHIENE, KLAUS;
STOCKHAUSEN, HANNELORE;
CHRISTOPH, THOMAS;
FRORMANN, SVEN;
SAUNDERS, DEREK y
LEE, JEEWOO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 713 700 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

Derivados de carboxamida y urea a base de oxazol y tiazol sustituidos como ligandos del receptor de vainilloide II

5 Campo de la invención

La invención se refiere a derivados de carboxamida y urea a base de oxazol y tiazol sustituidos como ligandos del receptor de vainilloide, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también a estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor y de otras enfermedades y/o trastornos.

10

Antecedentes de la invención

El tratamiento del dolor, en particular, el dolor neuropático, es muy importante en medicina. Existe una demanda mundial de terapias eficaces para el dolor. La necesidad urgente de tomar medidas en cuanto a un tratamiento del dolor crónico y no crónico, orientado a la diana y centrado en el paciente, entendiéndose esto como el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para el paciente, también está documentada en el gran número de estudios científicos que han aparecido recientemente en el campo de los analgésicos aplicados o en la investigación básica sobre la nocicepción.

15

El receptor de vainilloide de subtipo 1 (VR1/TRPV1), que a menudo también se denomina receptor de capsaicina, es un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral. Este receptor es estimulado, entre otros, por vainilloides tales como la capsaicina, el calor y los protones, y desempeña un papel importante en la formación del dolor. Además, es importante para un gran número de procesos fisiológicos y fisiopatológicos adicionales, y es una diana adecuada para la terapia de un gran número de trastornos adicionales, tales como, por ejemplo, la migraña, la depresión, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos cognitivos, los estados de ansiedad, la epilepsia, la tos, la diarrea, el prurito, inflamaciones, los trastornos del sistema vascular, trastornos de la conducta alimentaria, la dependencia de medicamentos, el abuso de medicamentos o la incontinencia urinaria.

20

25

Existe una demanda de compuestos adicionales que tengan propiedades comparables o mejores, no solo con respecto a la afinidad con los receptores de vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1) en sí (*potencia, eficacia*).

30

Por lo tanto, puede ser ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto beneficioso sobre la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil de FC/FD (farmacocinética/farmacodinámica); esto puede conducir, por ejemplo, a un período de eficacia más beneficioso. Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras, que estén implicadas en la ingestión y la excreción de composiciones farmacéuticas, también se debe considerar como un indicio de una biodisponibilidad mejorada y, como mucho, de interacciones bajas de las composiciones farmacéuticas. Adicionalmente, las interacciones con las enzimas implicadas en la descomposición y la excreción de composiciones farmacéuticas también deben ser lo más bajas posible, dado que los resultados de estas pruebas también sugieren que, como mucho, se esperan interacciones bajas o ninguna interacción de las composiciones farmacéuticas.

35

40

Por lo tanto, era un objeto de la invención proporcionar compuestos nuevos, preferentemente con ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos deben ser adecuados, en particular, como principios activos farmacológicos en composiciones farmacéuticas, preferentemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos o enfermedades que están mediadas al menos parcialmente por los receptores de vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1).

45

Este objeto se consigue mediante la materia objeto como se describe en el presente documento.

50

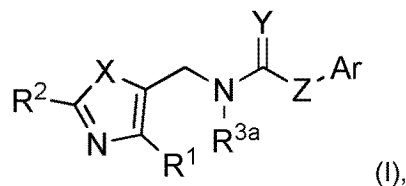
Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos sustituidos de fórmula general (I), proporcionados a continuación, presentan una afinidad sobresaliente por el receptor de vainilloide de subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, por lo tanto, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediadas, al menos parcialmente, por los receptores de vainilloide 1 (VR1/TRPV1).

55

Son particularmente adecuados los compuestos sustituidos de fórmula general (I), proporcionados a continuación, que además de su actividad con respecto al receptor VR1 muestren una o más propiedades ventajosas adicionales, por ejemplo, potencia adecuada, eficacia adecuada, no aumento de la temperatura corporal y/o umbral de dolor por calor; solubilidad apropiada en medios biológicamente relevantes, tales como medios acuosos, en particular en medios acuosos a un valor de pH fisiológicamente aceptable, tal como en sistemas tamponadores, por ejemplo en sistema tamponadores con fosfato; estabilidad y diversidad metabólicas adecuadas (por ejemplo, estabilidad suficiente hacia las capacidades oxidativas de enzimas hepáticas tales como las enzimas citocromo P450 (CYP) y suficiente diversidad con respecto a la eliminación metabólica a través de estas enzimas); y similares.

60

En un primer aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a un compuesto sustituido de fórmula general (I),



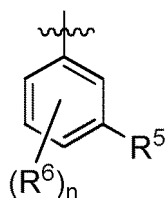
en la que

5

X representa O o S;
Y representa O, S o N-CN;
Z representa N(R^{3b}) o C(R^{4a}R^{4b});

10

R¹ representa



en la que

n es 0, 1, 2 o 3;

15

R⁵ representa F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ y

20

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(=O), hidroxi-alquil C₁₋₄S(=O), alquil C₁₋₄S(=O)₂, hidroxi-alquil C₁₋₄S(=O)₂, H₂N, (alquil C₁₋₄)(H)N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N, (alquil C₁₋₄)₂N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)₂N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂N, [(alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(alquil C₁₋₄)₂N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), H₂NC(=O), (alquil C₁₋₄)(H)NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NC(=O), (alquil C₁₋₄)₂NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NC(=O), H₂NS(=O)₂(alquil C₁₋₄)(H)NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NS(=O)₂, (alquil C₁₋₄)₂NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NS(=O)₂, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alcoxi C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₇, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alcoxi C₁₋₄, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₇ puede estar sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre H, F, Cl, Br, CN, OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄; R² representa alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄;

25

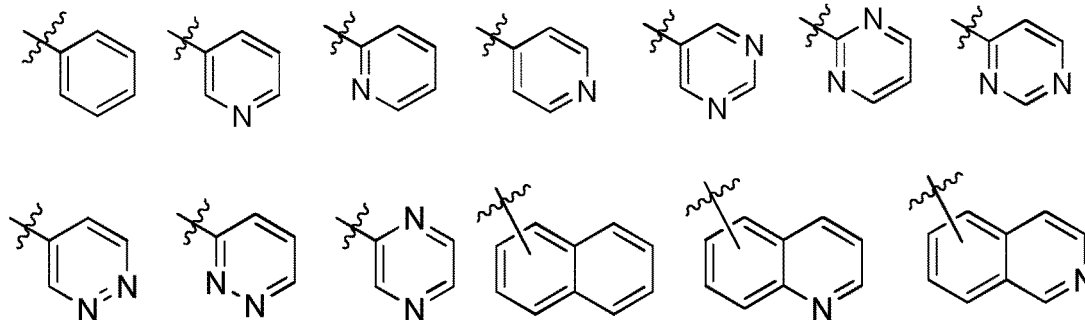
30

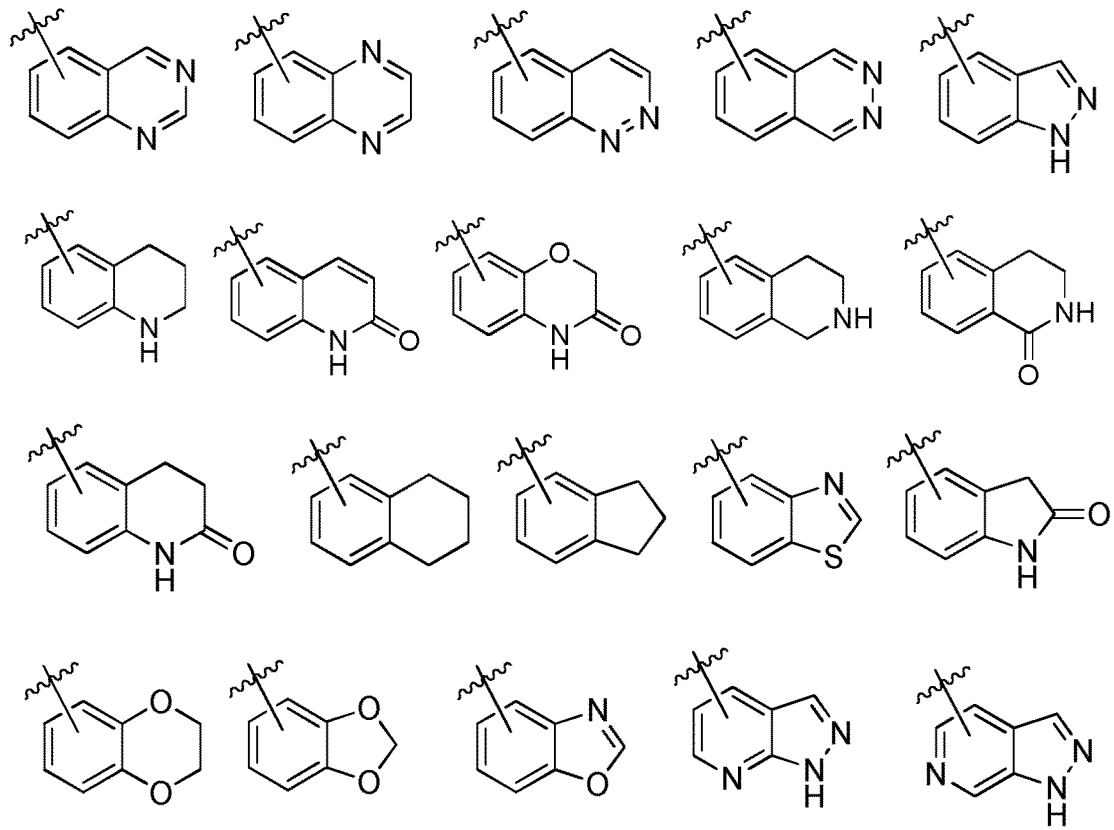
35

cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente H, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

cada uno de R^{4a} y R^{4b} representa independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o

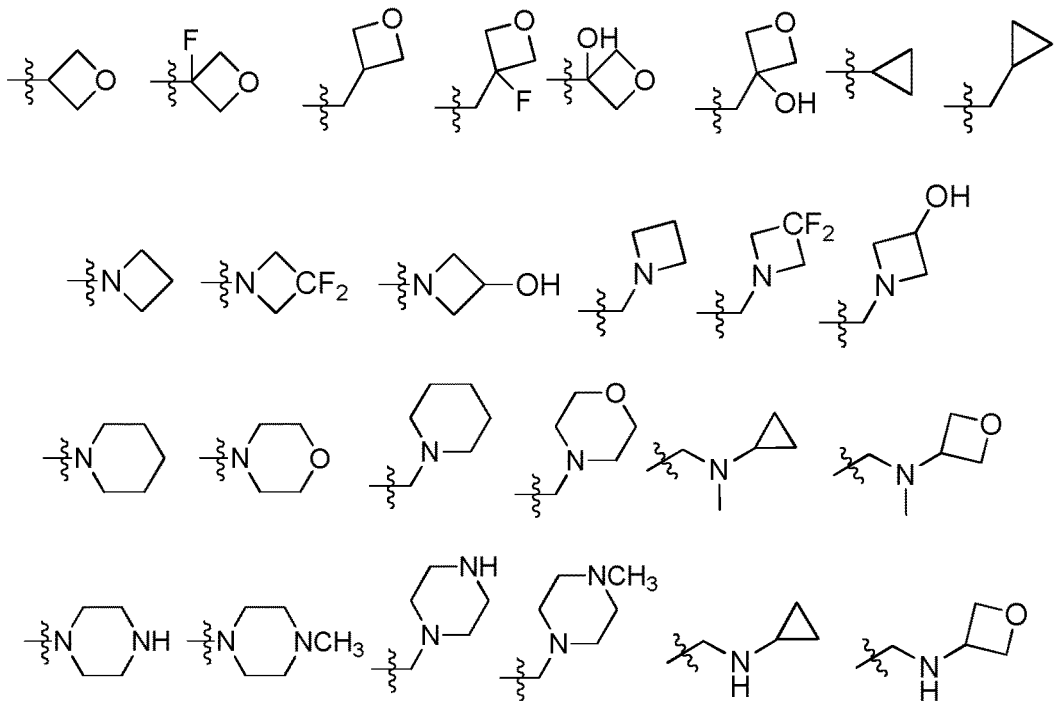
R^{4a} y R^{4b}, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo C₃₋₇; y Ar se selecciona entre





5 cada uno sin sustituir o mono o independientemente polisustituído con uno o más sustituyentes, en donde dicho sustituyente o sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, =O, OH, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, CH₂OCH₃, CH₂OCF₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OH, N(H)CH₂CH₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂N(H)CH₂CH₂OH, CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, CH₂CH₂S(=O)₂N(H)CH₃, CH₂N(H)S(=O)₂NH₂, CH₂N(H)S(=O)₂CH₃,

10



opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable o un solvato del mismo.

Descripción detallada

5 La expresión "estereoisómero individual" significa preferiblemente en el sentido de la presente invención un enantiómero individual o diastereómero. La expresión "mezcla de estereoisómeros" significa en el sentido de esta invención el racemato y mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla.

10 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" comprende preferiblemente en el sentido de esta invención una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido o base fisiológicamente aceptable. Una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido fisiológicamente aceptable se refiere preferiblemente en el sentido de esta invención a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con al menos un ácido inorgánico u orgánico que es fisiológicamente
15 aceptable - en particular cuando se usa en seres humanos y/u otros mamíferos. Una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos una base fisiológicamente aceptable se refiere preferiblemente en el sentido de esta invención a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención como un anión con al menos un catión preferiblemente inorgánico, que es fisiológicamente aceptable - en particular cuando se usa en seres humanos y/o u otros mamíferos.

20 La expresión "solvato fisiológicamente aceptable" comprende preferiblemente en el sentido de esta invención un aducto de un compuesto de acuerdo con la presente invención y/o una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con distintos equivalentes moleculares de un disolvente o más disolventes.

25 A menos que se especifique de otro modo, la expresión "alquilo C₁₋₄" ("alquilo (C₁₋₄)") se entiende que significa grupos alquilo ramificados o no ramificados que consisten en 1 a 4 átomos de carbono que está opcionalmente mono o polisustituido. Son ejemplos de alquilo C₁₋₄, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (2-propilo; isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo (2-butilo), 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (2-(2-metil)propilo; *terc*-butilo). Se prefieren particularmente alquilo C₁₋₃, en particular metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propilo y butilo abarcan todas las formas isoméricas posibles de los radicales individuales.

30 A menos que se especifique de otro modo, la expresión "alcoxi C₁₋₄" se entiende que significa grupos alquilo ramificados y no ramificados que consisten en 1 a 4 átomos de carbono que están unidos al resto de estructura subordinado mediante un átomo de oxígeno y que está opcionalmente mono o polisustituido. Son ejemplos de alcoxi C₁₋₄, OCH₃, OCH₂CH₃, O(CH₂)₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)(CH₂CH₃), OC(CH₃)₃. Se prefieren particularmente alcoxi C₁₋₃, en particular OCH₃, OCH₂CH₃ u OCH(CH₃)₂.

35 A menos que se especifique de otro modo, se entiende que "halo-alquilo C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por un átomo de halógeno, preferiblemente F, Cl o Br, particularmente preferiblemente F. El alquilo halo-alquilo C₁₋₄ puede ser ramificado o no ramificado y opcionalmente mono o polisustituido. Son halo-alquilo C₁₋₄ preferidos CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃. Se prefieren más halo-alquilo C₁₋₃, en particular CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂ y CH₂CF₃. A menos que se especifique de otro modo, se entiende que "halo-alcoxi C₁₋₄" es un alcoxi C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por un átomo de halógeno, preferiblemente F, Cl o Br, particularmente preferiblemente F. El alquilo halo-alcoxi C₁₋₄ puede ser ramificado o no ramificado y opcionalmente mono o polisustituido. Son halo-alcoxi C₁₋₄ preferidos OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂CFH₂, OCH₂CF₂H, OCH₂CF₃. Se prefieren halo-alcoxi C₁₋₃, en particular OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂CFH₂, OCH₂CF₂H, OCH₂CF₃.

40 A menos que se especifique de otro modo, un radical "hidroxi-alquilo C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por un grupo hidroxilo. El hidroxi-alquilo C₁₋₄ puede ser ramificado o no ramificado y opcionalmente mono o polisustituido. Se prefieren hidroxi-alquilo C₁₋₃, en particular CH₂OH, CH₂CH₂OH y CH₂CH₂CH₂OH. A menos que se especifique de otro modo, un "ciano-alquilo C₁₋₄" se entiende que es un alquilo C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por un grupo ciano. El ciano-alquilo C₁₋₄ puede ser ramificado o no ramificado y opcionalmente mono o polisustituido. Se prefieren ciano-alquilo C₁₋₃, en particular CH₂CN, CH₂CH₂CN y CH₂CH₂CH₂CN. A menos que se especifique de otro modo, un "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" se entiende que es un alquilo C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por alcoxi C₁₋₄. El alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ puede ser ramificado o no ramificado y opcionalmente mono o polisustituido. Se prefieren alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃, en particular CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃ y CH₂OCH(CH₃)₂.

45 A menos que se especifique de otro modo, un "hidroxi-alcoxi C₁₋₄", un "ciano-alcoxi C₁₋₄" y un "alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄" se entiende cada uno que es un alcoxi C₁₋₄ en el que al menos un hidrógeno se intercambia por un hidroxilo, un ciano o un alcoxi C₁₋₄. El hidroxi-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ pueden ser ramificados o no ramificados y opcionalmente mono o polisustituidos. Son hidroxi-alcoxi C₁₋₄ preferidos OCH₂CH₂OH y OCH₂CH₂CH₂OH. Son ciano-alcoxi C₁₋₄ preferidos OCH₂CN, OCH₂CH₂CN y OCH₂CH₂CH₂CN. Son alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ preferidos OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂CH₂OCH₃, OCH(CH₃)OCH₃, OCH₂CH₂OCH₂CH₃ y OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" significa para los propósitos de esta invención hidrocarburos alifáticos que contienen 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en los que los hidrocarburos en cada caso pueden estar sin sustituir o mono o polisustituidos. El cicloalquilo C₃₋₆ puede estar enlazado a la estructura general principal respectiva mediante cualquier miembro de anillo deseado y posible del cicloalquilo C₃₋₆. El cicloalquilo C₃₋₆ también puede condensarse con sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos adicionales, es decir con restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Se seleccionan cicloalquilos C₃₋₆ preferidos entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, en particular ciclopropilo.

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇" significa para los propósitos de esta invención, restos heterocicloalifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen de 3 a 7, es decir 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de anillo, en los que en cada caso, al menos uno, si fuera adecuado también dos, tres o cuatro átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo o un grupo heteroaromático seleccionado cada uno independientemente del otro entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo C₁₋₆), tal como N(CH₃), en donde los miembros de anillo pueden estar sin sustituir o mono o polisustituidos. El heterocicloalquilo C₃₋₇ también puede condensarse con sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos adicionales, es decir con restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. El heterocicloalquilo C₃₋₇ puede estar enlazado a la estructura general principal mediante cualquier miembro de anillo posible del heterocicloalquilo si no se indica lo contrario.

El término "arilo" para el propósito de esta invención representa fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, en el que el arilo puede estar sin sustituir o mono o polisustituido.

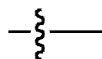
El término "heteroarilo" para el propósito de esta invención representa un resto aromático cíclico que contiene al menos 1, si fuera adecuado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en el que los heteroátomos se seleccionan cada uno independientemente de los otros entre el grupo S, N y O y el resto heteroarilo puede estar sin sustituir o mono o polisustituido; en el caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general principal puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo deseado y posible del resto heteroarilo si no se indica lo contrario. Es preferible que el resto heteroarilo se seleccione entre el grupo que consiste en benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo.

A efectos de la presente invención, se entiende que la expresión "dicho arilo o heteroarilo puede condensarse con un anillo aromático o alifático para formar un biciclo" significa un sistema de anillo bicíclico en el que al menos un anillo es aromático y en el que la unión a la estructura general principal es mediante un átomo de arilo o heteroarilo. El sistema de anillos bicíclico puede ser totalmente aromático (condensación de arilo o heteroarilo con un anillo aromático, es decir un resto arilo o heteroarilo) o parcialmente aromático (condensación de arilo o heteroarilo con un anillo no aromático, es decir, resto cicloalquilo o heterocicloalquilo).

En conexión con restos no aromático, tales como "alquilo", "alcoxi", "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", en el contexto de esta invención, se entiende que el término "sustituido" significa el reemplazo de un radical hidrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en =O, OH, CN, F, Cl, Br, I, SH, alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alquínilo (C₂₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₄), cianoalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), tioalquilo (C₁₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), tiohaloalquilo (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-S-alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), heterocicloalquilo (C₃₋₇), NH₂, NHalquilo (C₁₋₄), N(alquilo (C₁₋₄))₂, NHCOalquilo (C₁₋₄), NHCOOalquilo (C₁₋₄), NH-C(O)NH₂, NHCONHalquilo (C₁₋₄), NHCON(alquilo (C₁₋₄))₂, NH(alquil (C₁₋₄))COOalquilo (C₁₋₄), NH(alquil (C₁₋₄))-CONH₂, NH(alquil (C₁₋₄))CONHalquilo (C₁₋₄), NH(alquil (C₁₋₄))CON(alquilo (C₁₋₄))₂, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo (C₁₋₄), NHS(O)₂Oalquilo (C₁₋₄), NHS(O)₂NH₂, NHS(O)₂NHalquilo (C₁₋₄), NHS(O)₂N(alquilo (C₁₋₄))₂, NH(alquil (C₁₋₄))-S(O)₂OH, NH(alquil (C₁₋₄))S(O)₂alquilo (C₁₋₄), NH(alquil (C₁₋₄))S(O)₂Oalquilo (C₁₋₄), NH(alquil (C₁₋₄))S(O)₂NH₂, NH(alquil (C₁₋₄))S(O)₂NHalquilo (C₁₋₄), CO₂H, COalquilo (C₁₋₄), COOalquilo (C₁₋₄), OCOalquilo (C₁₋₄), OCOOalquilo (C₁₋₄), CONH₂, CONHalquilo (C₁₋₄), CON(alquilo (C₁₋₄))₂, OCONHalquilo (C₁₋₄), OCON(alquil (C₁₋₄))₂, OS(O)₂alquilo (C₁₋₄), OS(O)₂OH, OS(O)₂alquilo (C₁₋₄), OS(O)₂NH₂, OS(O)₂NHalquilo (C₁₋₄), OS(O)₂N(alquilo (C₁₋₄))₂, S(O)alquilo (C₁₋₄), S(O)₂alquilo (C₁₋₄), S(O)₂OH, S(O)₂Oalquilo (C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo (C₁₋₄) y S(O)₂N(alquilo (C₁₋₄))₂. Si un resto está sustituido con más de 1 sustituyente, por ejemplo con 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, estos sustituyentes pueden estar presentes en el mismo átomo o en átomos diferentes, por ejemplo como en el caso de CF₃ o CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso de CH(Cl)CHCl₂. La sustitución con más de 1 sustituyente pueden incluir sustituyentes idénticos o diferentes, tales como, por ejemplo, en el caso de CH(OH)CHC₂. Preferentemente, los sustituyentes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), NH₂, NHalquilo (C₁₋₄), N(alquilo (C₁₋₄))₂, NHCOalquilo (C₁₋₄), NHCONHalquilo (C₁₋₄), NHCON(alquilo (C₁₋₄))₂, NHS(O)₂alquilo (C₁₋₄), CONH₂, CONHalquilo (C₁₋₄), CON(alquilo (C₁₋₄))₂, S(O)alquilo (C₁₋₄) y S(O)₂alquilo (C₁₋₄).

En conexión con restos aromáticos, tales como "arilo" y "heteroarilo", en el contexto de esta invención se entiende que el término "sustituido" significa el reemplazo de un radical hidrógeno por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, SH, nitro, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), tioalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), tiohaloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₃), heterocicloalquilo (C₃-C₇), NH₂, NHalquilo (C₁-C₄), N(alquilo (C₁-C₄))₂, NHCOalquilo (C₁-C₄), NHCOOalquilo (C₁-C₄), NHC(O)NH₂, NHCONHalquilo (C₁-C₄), NHCON(alquilo (C₁-C₄))₂, NH(alquil (C₁-C₄))-COOalquilo (C₁-C₄), NH(alquil (C₁-C₄))CONH₂, NH(alquil (C₁-C₄))CONHalquilo (C₁-C₄), NH(alquil (C₁-C₄))-CON(alquilo (C₁-C₄))₂, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo (C₁-C₄), NHS(O)₂Oalquilo (C₁-C₄), NH-S(O)₂NH₂, NHS(O)₂NHalquilo (C₁-C₄), NH-S(O)₂N(alquilo (C₁-C₄))₂, NH(alquil (C₁-C₄))-S(O)₂OH, NH(alquil (C₁-C₄))-S(O)₂alquilo (C₁-C₄), NH(alquil (C₁-C₄))-S(O)₂Oalquilo (C₁-C₄), NH(alquil (C₁-C₄))S(O)₂NH₂, NH(alquil (C₁-C₄))-S(O)₂NHalquilo (C₁-C₄), CO₂H, COalquilo (C₁-C₄), COOalquilo (C₁-C₄), OCOalquilo (C₁-C₄), OCOOalquilo (C₁-C₄), CONH₂, CONHalquilo (C₁-C₄), CON(alquilo (C₁-C₄))₂, OCONHalquilo (C₁-C₄), OCON(alquil (C₁-C₄))₂, OS(O)₂alquilo (C₁-C₄), OS(O)₂OH, OS(O)₂alcoxi (C₁-C₄), OS(O)₂NH₂, OS(O)₂NHalquilo (C₁-C₄), OS(O)₂-N(alquilo (C₁-C₄))₂, S(O)alquilo (C₁-C₄), S(O)₂alquilo (C₁-C₄), S(O)₂OH, S(O)₂Oalquilo (C₁-C₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo (C₁-C₄) y S(O)₂N(alquilo (C₁-C₄))₂. Si un resto está sustituido con más de 1 sustituyente, por ejemplo con 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, los sustituyentes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OH, CN, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), NH₂, NHalquilo (C₁-C₄), N(alquilo (C₁-C₄))₂, NHCOalquilo (C₁-C₄), NHCONHalquilo (C₁-C₄), NH-CON(alquilo (C₁-C₄))₂, NHS(O)₂alquilo (C₁-C₄), CONH₂, CONHalquilo (C₁-C₄), CON(alquilo (C₁-C₄))₂, S(O)alquilo (C₁-C₄) y S(O)₂alquilo (C₁-C₄).

Dentro del ámbito de la presente invención, el símbolo



usado en las fórmulas representa una unión de un resto correspondiente a la estructura general principal respectiva.

En una realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque Y representa O.

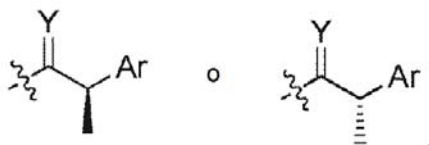
En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^{3a} representa H.

En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque

Z representa N(R^{3b}), en donde R^{3b} representa H; o
Z representa C(R^{4a}R^{4b}), en donde R^{4a} representa CH₃ y R^{4b} representa H o en donde R^{4a} y R^{4b} representan cada uno H.

En una realización preferida de la invención, Z representa C(R^{4a}R^{4b}), en donde R^{4a} representa CH₃ y R^{4b} representa H, estando por tanto en una forma enantiomérica.

Preferentemente, Z representa C(R^{4a}R^{4b}), en donde R^{4a} representa CH₃ y R^{4b} representa H, y el átomo de carbono que porta los restos R^{4a} y R^{4b} tiene la configuración (R) o tiene la configuración (S):



Más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque

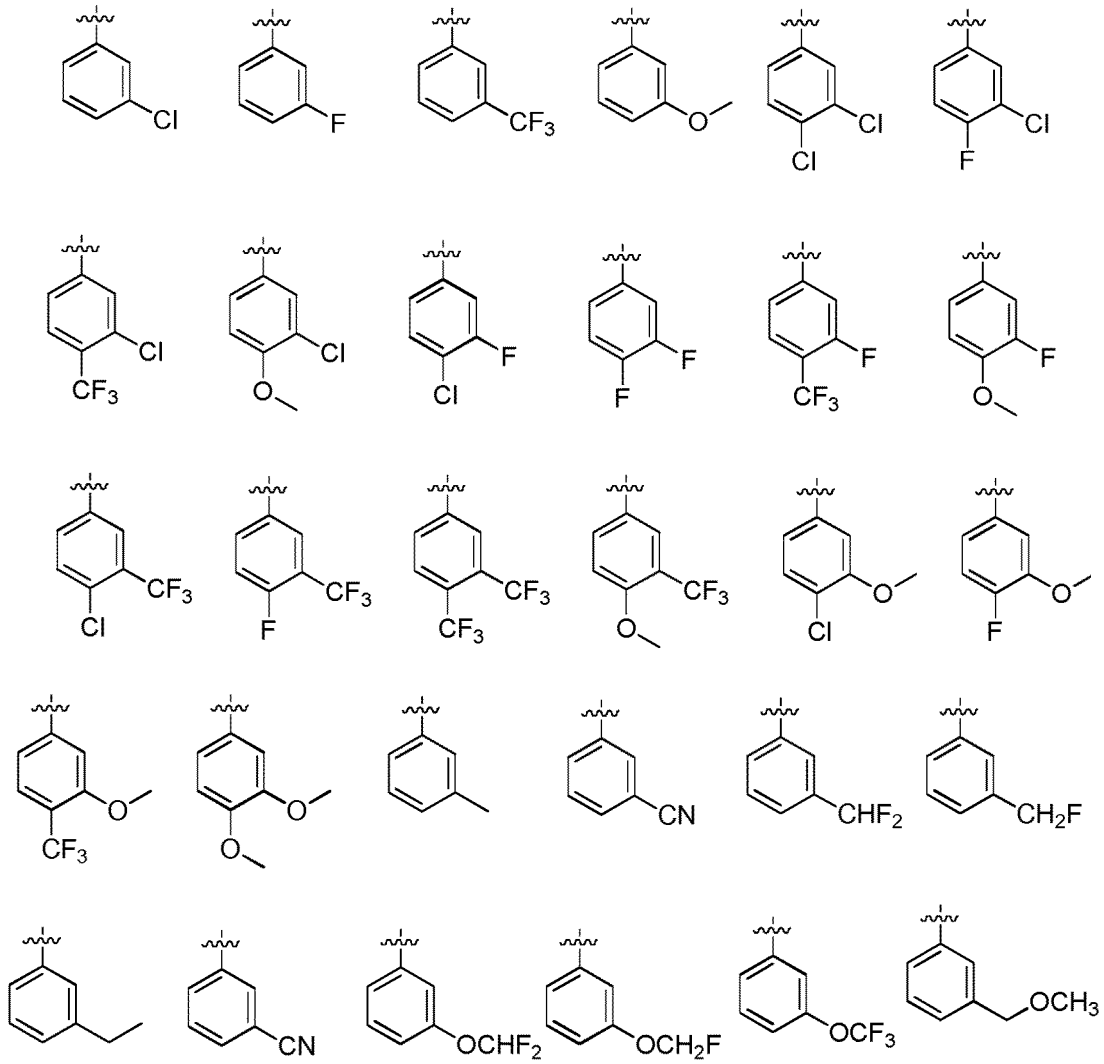
Z representa N(R^{3b}), en donde R^{3b} representa H.

En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R² representa CH₃, CFH₂, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o C(CH₃)₃.

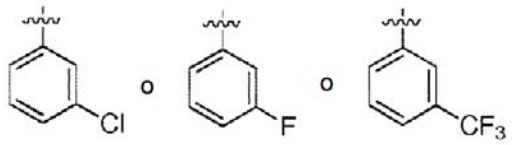
En una realización preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R² representa CF₃ o C(CH₃)₃.

Preferentemente,

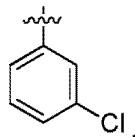
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en



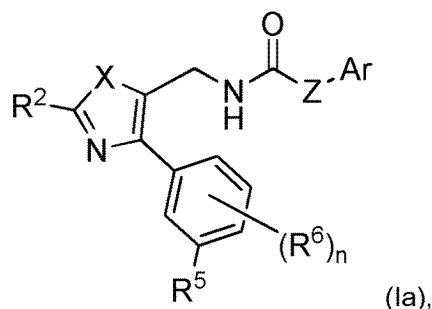
Particular y preferentemente, R¹ representa



10 Aún más preferentemente, R¹ representa



En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto de fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ia)



en la que

- 5 X representa O o S;
 Z representa N(R^{3b}) o C(R^{4a}R^{4b});
 n es 0, 1 o 2;
 R² representa CH₃, CFH₂, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o C(CH₃)₃,
 R^{3b} representa H, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
 10 R^{4a} y R^{4b} representan cada uno independientemente H, F, Cl o alquilo C₁₋₄;
 R⁵ representa F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₄, CF₃, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(O), alquil C₁₋₄S(O)₂, H₂N, (alquil C₁₋₄)(H)N, (alquil C₁₋₄)₂N, H₂NC(O), (alquil C₁₋₄)(H)NC(O) y (alquil C₁₋₄)₂NC(O);

y

- 20 Ar representa arilo o heteroarilo,

en el que dicho arilo o heteroarilo puede estar condensado con un anillo aromático o alifático para formar un bicyclo, y en el que dicho arilo o heteroarilo y dicho anillo condensado aromático o alifático, cada uno independientemente, puede estar sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(O), hidroxi-alquil C₁₋₄S(O), halo-alquil C₁₋₄S(O), ciano-alquil C₁₋₄S(O), alquil C₁₋₄S(O)₂, hidroxi-alquil C₁₋₄S(O)₂, halo-alquil C₁₋₄S(O)₂, ciano-alquil C₁₋₄S(O)₂, alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄S(O)₂, alquil C₁₋₄S(O)alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄S(O)alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(O)₂alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄S(O)₂alquilo C₁₋₄, H₂N, (alquil C₁₋₄)(H)N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N, (halo-alquil C₁₋₄)(H)N, (ciano-alquil C₁₋₄)(H)N, (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(H)N, (cicloalquil C₃₋₆)(H)N, (heterocicloalquil C₃₋₇)(H)N, (alquil C₁₋₄)₂N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N, (halo-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N, (ciano-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N, (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N, (cicloalquil C₃₋₆)(alquil C₁₋₄)N, (heterocicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₄)N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂N, (cicloalquil C₃₋₆)(hidroxi-alquil C₁₋₄)N, (heterocicloalquil C₃₋₇)(hidroxi-alquil C₁₋₄)N, (H)₂Nalquilo C₁₋₄, [(alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(halo-alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(ciano-alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(cicloalquil C₃₋₆)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(heterocicloalquil C₃₋₇)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(alquil C₁₋₄)₂N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(halo-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(ciano-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(cicloalquil C₃₋₆)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(heterocicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)₂N](alquilo C₁₋₄), [(cicloalquil C₃₋₆)(hidroxi-alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), [(heterocicloalquil C₃₋₇)(hidroxi-alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), H₂NC(O), (alquil C₁₋₄)(H)NC(O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NC(O), (halo-alquil C₁₋₄)(H)NC(O), (ciano-alquil C₁₋₄)(H)NC(O), (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(H)NC(O), (cicloalquil C₃₋₆)(H)NC(O), (heterocicloalquil C₃₋₇)(H)NC(O), (alquil C₁₋₄)₂NC(O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NC(O), (halo-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N-C(O), (ciano-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NC(O), (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NC(O), (cicloalquil C₃₋₆)(alquil C₁₋₄)NC(O), (heterocicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₄)NC(O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NC(O), (cicloalquil C₃₋₆)(hidroxi-alquil C₁₋₄)NC(O), (heterocicloalquil C₃₋₇)(hidroxi-alquil C₁₋₄)NC(O), H₂NS(O)₂, (alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂, (halo-alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂, (ciano-alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂, (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂, (cicloalquil C₃₋₆)(H)NS(O)₂, (heterocicloalquil C₃₋₇)(H)NS(O)₂, (alquil C₁₋₄)₂NS(O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (halo-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (ciano-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (alcoxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (cicloalquil C₃₋₆)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (heterocicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NS(O)₂, (cicloalquil C₃₋₆)-(hidroxi-alquil C₁₋₄)NS(O)₂, (heterocicloalquil C₃₋₇)(hidroxi-alquil C₁₋₄)NS(O)₂, H₂NS(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(H)NS(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N-S(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)₂NS(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)S(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, (hidroxi-alquil C₁₋₄)S(O)₂N(H)alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋

6)-alquilo C₁₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alcoxi C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₇, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alcoxi C₁₋₄,

en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₇ puede estar sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre H, F, Cl, Br, CN, OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cianoalcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄; arilo, heteroarilo, (aril)alquilo C₁₋₄ o (heteroaril)alquilo C₁₋₄,

en donde dicho arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cianoalcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄;

opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o de acuerdo con la fórmula general (Ia) se caracteriza porque X es O.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o de acuerdo con la fórmula general (Ia) se caracteriza porque X es S.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto tiene la fórmula general (Ia), en donde n es 0.

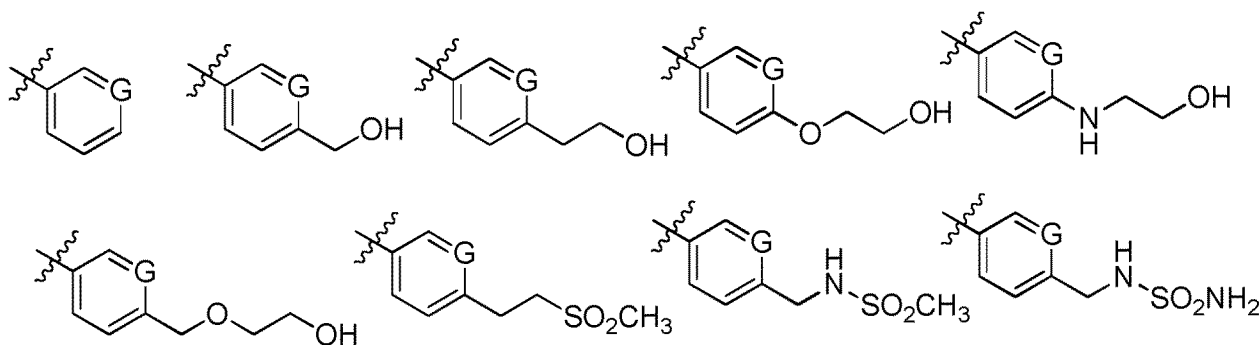
En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto tiene la fórmula general (Ia), en donde R⁵ es F, Cl, CN, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂ o CH₂OCH₃.

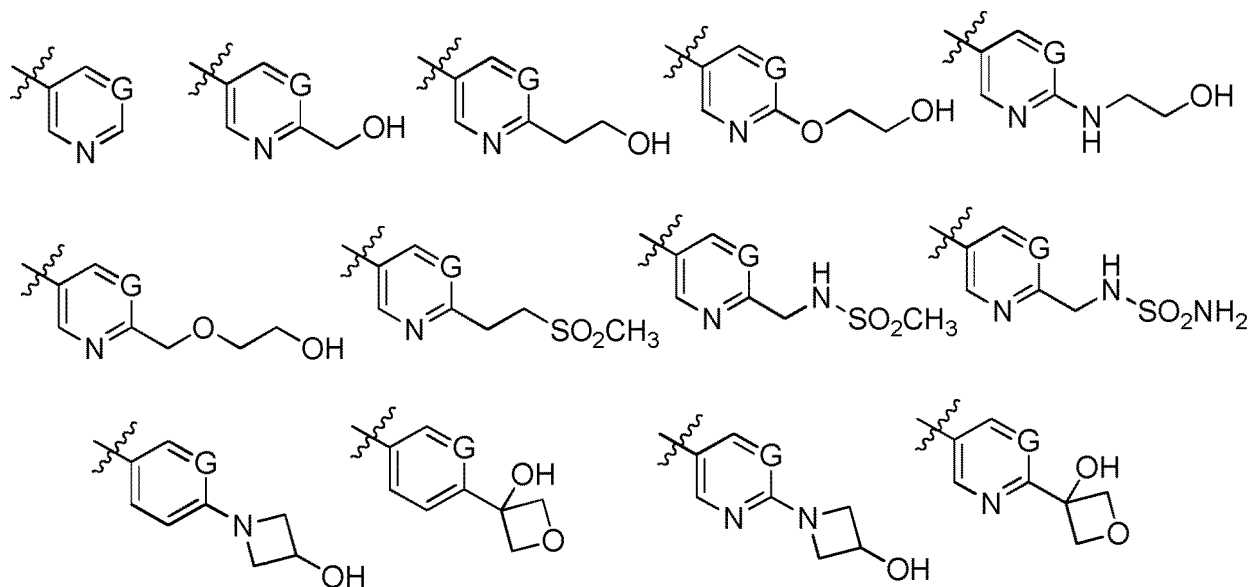
Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto tiene la fórmula general (Ia), en donde R⁵ es F, Cl, CN, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂ o CH₂OCH₃ y n es 0.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o la fórmula general (Ia) se caracteriza porque Ar se selecciona entre fenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo o dicho piridinilo se condensa con un anillo aromático o alifático para formar un biciclo.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o la fórmula general (Ia) se caracteriza porque Ar se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 8-isoquinolinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo, 5-cinnolinilo, 6-cinnolinilo, 7-cinnolinilo, 8-cinnolinilo, 5-indazolilo, 5-(1-metil)-indazolilo, 4-indazolilo, 4-(1-metil)-indazolilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidro)-naftilo, 2-(5,6,7,8-tetrahidro)-naftilo, 4-(2,3-dihidro)-1H-indenilo, 5-(2,3-dihidro)-1H-indenilo, 4-benzo[d][1,3]dioxolilo, 5-benzo[d][1,3]dioxolilo, 5-(2,3-dihidro)-benzo[b][1,4]dioxinilo, 6-(2,3-dihidro)-benzo[b][1,4]dioxinilo.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o la fórmula general (Ia) se caracteriza porque Ar se selecciona entre





en donde G es CH o CF.

5

Se prefieren particularmente compuestos de acuerdo con la invención del grupo

- | | | |
|----|---|-------|
| 1 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)-propanamida | EJ-01 |
| 2 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)propanamida | EJ-02 |
| 3 | N-((2-(<i>tert</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil) fenil)propanamida | EJ-03 |
| 4 | N-((2-(<i>tert</i> -butil)-4-(<i>m</i> -tolil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil)-fenil) propanamida | EJ-04 |
| 5 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)-metil)-fenil)propanamida | EJ-05 |
| 6 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)-metil)-fenil)propanamida | EJ-06 |
| 7 | N-((2-(<i>tert</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)-fenil) propanamida | EJ-07 |
| 8 | N-((2-(<i>tert</i> -butil)-4-(<i>m</i> -tolil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(hidroximetil) fenil)-propanamida | EJ-08 |
| 9 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-(3-hidroxiometan-3-il)fenil) propanamida | EJ-09 |
| 10 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(4-(3-hidroxiometan-3-il)fenil) propanamida | EJ-10 |
| 11 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil) etil)piridin-3-il)propanamida | EJ-11 |
| 12 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil) etil)piridin-3-il)propanamida | EJ-12 |
| 13 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl)-amino) piridin-3-il)propanamida | EJ-13 |
| 14 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl)amino)-piridin-3-il)propanamida | EJ-14 |
| 15 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl)amino)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 1) | EJ-15 |
| 16 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl)amino)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 2) | EJ-16 |
| 17 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl) amino)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 1) | EJ-17 |
| 18 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietyl) amino)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 2) | EJ-18 |
| 19 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)- piridin-3-il)propanamida | EJ-19 |
| 20 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 1) | EJ-20 |
| 21 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)- piridin-3-il)propanamida | EJ-21 |
| 22 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)-piridin-3-il)propanamida (enantiómero 2) | EJ-22 |
| 23 | N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-((sulfamoilamino) metil)fenil)propanamida | EJ-23 |

ES 2 713 700 T3

24	N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-((sulfamoilamino)metil)fenil)propanamida	EJ-24
25	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-urea	EJ-25
26	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-urea	EJ-26
27	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il) urea	EJ-27
28	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il) urea	EJ-28
29	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea	EJ-29
30	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)-pirid in-3-il)urea	EJ-30
31	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)- piridin-3-il)urea	EJ-31
32	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea	EJ-32
33	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea	EJ-33
34	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il) urea	EJ-34
35	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-urea	EJ-35
36	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-urea	EJ-36
37	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il) urea	EJ-37
38	N-(4-(3-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)ureido)encil)metano-sulfonamida	EJ-38
39	N-(4-(3-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-fluorofenil)tiazol-5-il)metil)ureido)encil)metano-sulfonamida	EJ-39
40	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxiatoxi)piridin-3-il)urea	EJ-40
41	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxiatoxi)piridin-3-il)urea	EJ-41
42	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxiatoxi)piridin-3-il) urea	EJ-42
43	1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxiatoxi)piridin-3-il) urea	EJ-43
44	N-((5-(3-clorofenil)-2-(<i>terc</i> butil)oxazol-4-il)metil)-N'-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil) urea	EJ-44
45	N-((5-(3-clorofenil)-2-(<i>terc</i> butil)tiazol-5-il)metil)-N'-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil) urea	EJ-45
46	diclorhidrato de 1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxiatoxi)metil)-piridin-3-il)urea	EJ-46
47	diclorhidrato de 1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxiatoxi)-metil)-piridin-3-il)urea	EJ-47
48	diclorhidrato de 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxiatoxi)-metil) piridin-3-il)urea	EJ-48
49	diclorhidrato de 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxiatoxi)-metil) piridin-3-il)urea	EJ-49
50	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)urea	EJ-50
51	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea	EJ-51
52	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(isoquinolin-6-il)urea	EJ-52
53	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(quinolin-5-il)urea	EJ-53
54	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il) urea	EJ-54
55	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea	EJ-55
56	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(isoquinolin-5-il)urea	EJ-56
57	N-(4-(3-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)ureido)-2-fluorobencil)-metanosulfonamida	EJ-57
58	N-(4-(3-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(<i>m</i> -tolil)tiazol-5-il)metil)ureido)-2-fluorobencil)metano-sulfonamida	EJ-58
59	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(hidroximetil)-fenil)urea	EJ-59
60	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(<i>m</i> -tolil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)urea	EJ-60
61	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)urea	EJ-61
62	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(pirimidin-5-il)urea	EJ-62
63	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(5-metilpiridin-2-il)urea	EJ-63
64	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-4-il)urea	EJ-64
65	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea	EJ-65
66	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea	EJ-66
67	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-metilpiridin-4-il)urea	EJ-67
68	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea	EJ-68
69	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-fluoropiridin-3-il)urea	EJ-69
70	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea	EJ-70
71	1-((2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea	EJ-71

en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, puede darse preferencia a los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que provocan un desplazamiento del 50 % de la capsaicina, presente a una concentración de 100 nM, en un ensayo FLIPR con células CHO K1 que se transfectaron con el gen de VR1 humano en una concentración menor que 2 000 nM, preferentemente menor que 1 000, de forma particularmente preferente menor que 300 nM, de forma muy particularmente preferente menor que 100 nM, incluso más preferentemente menor que 75 nM, adicionalmente, preferentemente menor que 50 nM, muy preferentemente menor que 10 nM. En el procedimiento, la entrada de Ca²⁺ se cuantifica en el ensayo FLIPR con la ayuda de un colorante sensible a Ca²⁺ (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Países Bajos) en un lector de placas para la obtención de imágenes por fluorescencia (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.), como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención y los estereoisómeros correspondientes, y también los respectivos ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes son seguros desde el punto de vista toxicológico y, por lo tanto, son adecuados como principios farmacéuticos activos en composiciones farmacéuticas.

En un segundo aspecto de la invención, por lo tanto, la invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en cada caso, si es apropiado, en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación deseada de mezcla, o respectivamente en forma de una sal correspondiente, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, y también, si es apropiado, uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas en particular para la regulación del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1), es decir, ejercen un efecto agonista o antagonista. Asimismo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son preferentemente adecuadas para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por receptores de vainilloide 1. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para la administración a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y bebés. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede encontrarse como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección, gotas, zumos, jarabes, pulverizadores, suspensiones, comprimidos, parches, cápsulas, tiritas, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo, en forma de bolitas o gránulos, si es apropiado, prensada en comprimidos, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido, y también administrarse como tales.

En una realización preferente del segundo aspecto de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

En un tercer aspecto de la invención, la presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención para su uso en la regulación del receptor de vainilloide 1-(VR1 / TRPV1), preferentemente para su uso en la inhibición del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o la estimulación del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Por lo tanto, la presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención y también para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por receptores de vainilloide 1.

En particular, por lo tanto, la presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia; alodinia; causalgia; migraña; depresión; afección nerviosa; daño axónico; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente, estados de deficiencia cognitiva, en particular, preferentemente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades respiratorias, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); trastornos y/o lesiones del tubo gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas; síndrome del intestino irritable; ictus; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades neuróticas cutáneas; enfermedades alérgicas cutáneas; psoriasis; vitiligo; herpes simple; inflamaciones, preferentemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito; osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de la conducta alimentaria, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síntomas de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos, preferentemente a opioideos naturales o sintéticos;

drogodependencia; abuso de drogas; síntomas de abstinencia en la drogodependencia; alcoholismo; abuso de bebidas alcohólicas y síntomas de abstinencia en el alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar el estado de alerta; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios seccionados; para el aumento de la libido; para modular la actividad del movimiento; para la ansiólisis; para anestesia local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hipotermia, hipertensión y broncoconstricción, desencadenados por la administración de agonistas del receptor de vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1).

Una realización preferente del tercer aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

En un cuarto aspecto de la invención, la presente invención se refiere adicionalmente al uso de al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por receptores de vainilloide 1.

Un quinto aspecto de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para la regulación del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vainilloide 1-(VR1/TRPV1), y, adicionalmente, un método de tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades, que están mediados, al menos en parte, por receptores de vainilloide 1, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención al mamífero.

Una realización preferente del quinto aspecto de la invención es, por tanto, un compuesto para su uso en un método de tratamiento y/o profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención al mamífero.

La eficacia contra el dolor se puede demostrar, por ejemplo, en el modelo *Bennett* o *Chung* (Bennett, G.J. y Xie, Y.K., Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., Pain 1992, 50(3), 355-363), por experimentos de retirada de la cola (por ejemplo, D'Amour y Smith, J. Pharm. Exp. Ther. 1941,72, 74-79) o por la prueba de formalina (por ejemplo, D. Dubuisson *et al.*, Pain 1977, 4, 161-174).

Ejemplos

La indicación "equivalentes" ("eq." o "eq" o "equiv." o "equiv") significa equivalentes molares, "TA" o "ta" significa temperatura ambiente (23 ± 7 °C), "M" son indicaciones de concentración en mol/l, "ac." significa acuoso, "sol." significa solución.

Abreviaturas adicionales: conc.: concentrado; DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCM: diclorometano; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMS: sulfuro de dimetilo; DMF: dimetilformamida; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O: éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; h: hora(s); HOBt: hidroxibenzotriazol; KO^tBu: *tert*-butanolato potásico; LAH: hidruro de litio y aluminio; MeOH: metanol; MCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; min: minutos; PE: éter de petróleo; PPh₃: trifenilfosfina; MR: mezcla de reacción; sat.: saturado; TBDMSCl: cloruro de *tert*-butildimetilsililo; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina.

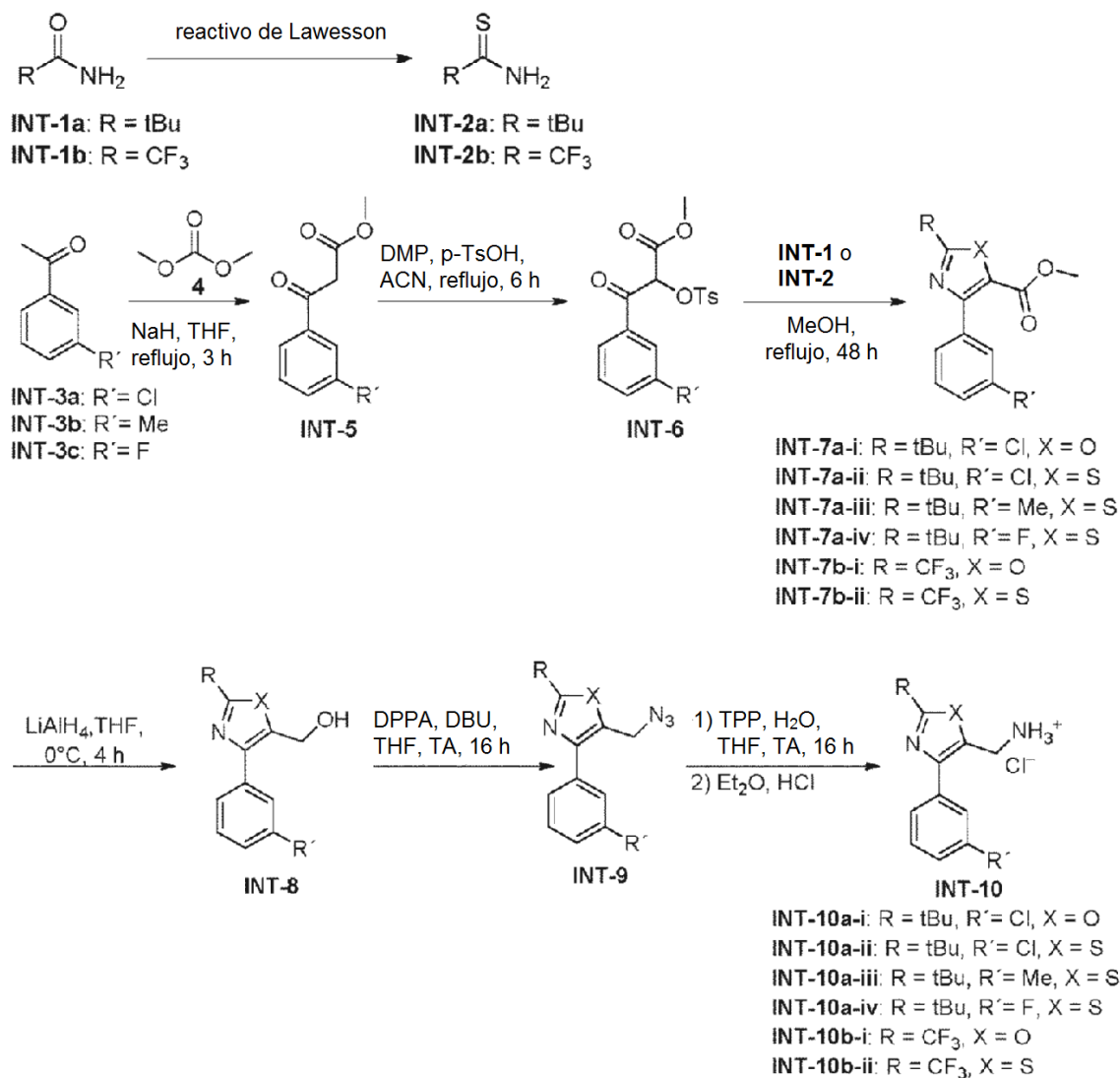
Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron. Todas las temperaturas están sin corregir. Todos los materiales de partida que no se describen explícitamente estaban disponibles en el mercado (los detalles de los proveedores, tales como por ejemplo Acros, Avocado, Aldrich, Apollo, Bachem, Fluka, FluoroChem, Lancaster, Manchester Organics, MatrixScientific, Maybridge, Merck, Rovathin, Sigma, TCI, Oakwood, etc. pueden encontrarse en la Base de Datos de Productos Químicos disponible Symyx® de MDL, San Ramon, Estados Unidos o la Base de Datos SciFinder® de la ACS, Washington DC, EE.UU., respectivamente, por ejemplo) o la síntesis de los mismos ya se ha descrito con precisión en las referencias especializadas (pueden encontrarse directrices experimentales en la Base de Datos Reaxys® de Elsevier, Ámsterdam, Países Bajos o la Base de Datos SciFinder® de la ACS, Washington DC, EE.UU., respectivamente, por ejemplo) o puede prepararse usando los métodos convencionales conocidos para el experto en la materia.

La fase estacionaria usada para la cromatografía columna fue gel de sílice 60 (0,04 - 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de los disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v. Todos los productos intermedios y compuestos ejemplares se caracterizaron analíticamente por medio de espectroscopia de RMN ¹H. Además, se realizaron ensayos de espectrometría de masas (EM, m/z para [M+H]⁺) para todos los compuestos ejemplares y productos intermedios seleccionados.

Síntesis de Compuestos Ejemplares

En general, los 5-metilamino azoles INT-10 pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1. En resumen, las tioamidas INT-2a,b requeridas para la síntesis de tiazol pueden prepararse haciendo reaccionar las amidas correspondientes INT-1a,b con reactivo de Lawesson.

- 5 Se hace reaccionar feniletanona (INT-3) con carbonato de dimetilo (4) para producir 3-oxopropanoatos (INT-5). La oxidación de INT-5 con peryodinato de Dess-Martin en presencia de p-TsOH da lugar a 3-oxo-2-(tosiloxi)propanoatos de metilo (INT-6). La reacción de INT-6 con las amidas INT-1 o tioamidas INT-2 dio como resultado los oxazoles INT-7a,b-i y los tiazoles INT-7-ab-ii, respectivamente. La reducción de diversos INT-7 con LiAlH_4 produce los alcoholes INT-8, que pueden convertirse en las azidas INT-9. Por último, La reducción de Staudinger con TPP en THF acuoso produce los 5-metilamino azoles INT-10, que se aislaron en forma de sus clorhidratos
- 10



Esquema 1: Síntesis de metilamino azoles **INT-10**.

Síntesis de clorhidratos de azol metilamina INT-10

- 15 Síntesis de clorhidrato de (2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanamina (INT-10a-ii) *Síntesis de 2,2-dimetilpropanotioamida (INT-2a)*

20 A una solución agitada de pivalamida (INT-1a, 5,0 g, 49,43 mmol, 1,0 equiv.) en THF (150 ml) se añadieron reactivos de Lawesson (29,9 g, 74,1 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con Et₂O (30 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ (30 ml), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se lavó con hexano (25 ml) para obtener 2,2-dimetilpropanotioamida (INT-2a, 4,0 g, 70 %) que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (7:3), F_r: 0,6

Síntesis de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (INT-5a)

A una suspensión agitada de NaH (170 mg, 7,11 mmol, 1,1 equiv.) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió 1-(3-clorofenil)etanona (INT-3a, 1,00 g, 6,46 mmol, 1,0 equiv.), seguido de carbonato de dimetilo (4, 1,17 g, 12,9 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (INT-5a, 700 mg, 73 %) que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (3:2)

Síntesis de 3-(3-clorofenil)-3-oxo-2-(tosiloxi)propanoato de metilo (INT-6a)

A una solución agitada de DMP (6,2 g, 14,1 mmol, 1,5 equiv.) en ACN (20 ml) se añadió p-TsOH (3,57 g, 18,8 mmol, 2,0 equiv.), seguido de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (5, 2,0 g, 9,4 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (70 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:9) como eluyente para obtener 3-(3-clorofenil)-3-oxo-2-(tosiloxi)propanoato de metilo (INT-6a, 1,0 g, 28 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:3), Fr: 0,55

Síntesis de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-carboxilato de metilo (INT-7a-ii)

A una solución agitada de metil 3-(3-clorofenil)-3-oxo-2-(tosiloxi) (INT-6, 1,0 g, 2,6 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) se añadió 2,2-dimetilpropanoioamida (INT-2a, 0,367 g, 3,1 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:9) como eluyente para obtener 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-carboxilato de metilo (INT-7a-ii, 0,450 g, 55 %). Sistema de TLC: PE (2:3), Fr: 0,55

Síntesis de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanol (INT-8a-ii)

A una solución agitada de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-carboxilato de metilo (INT-7a-ii, 450 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió LiAlH₄ (0,055 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (2 ml), se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida para obtener 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanol (INT-8a-ii, 400 mg, 90 %) en forma de un líquido incoloro, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:3), Fr: 0,4

Síntesis de 5-(azidometil)-2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol (INT-9a-ii)

A una solución agitada de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanol (INT-8a-ii, 400 mg, 1,36 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió DBU (620 mg, 4,08 mmol, 3,0 equiv.), seguido de DPPA (748 mg, 2,72 mmol, 2,0equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:9) como eluyente para obtener 5-(azidometil)-2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol (INT-9a-ii, 400 mg, 90 %) en forma de un líquido de color amarillo. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:8), Fr: 0,6

Síntesis de clorhidrato de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanamina (INT-10a-ii)

A una solución agitada de 5-(azidometil)-2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol (INT-9a-ii, 400 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió TPP (685 mg, 2,6 mmol, 2,0 equiv.), seguido de agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto resultante se disolvió en tolueno (10 ml) y se extrajo con HCl 2 N (2 x 10 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se añadió HCl en éter para obtener clorhidrato de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metanamina (INT-10a-ii, 300 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,4

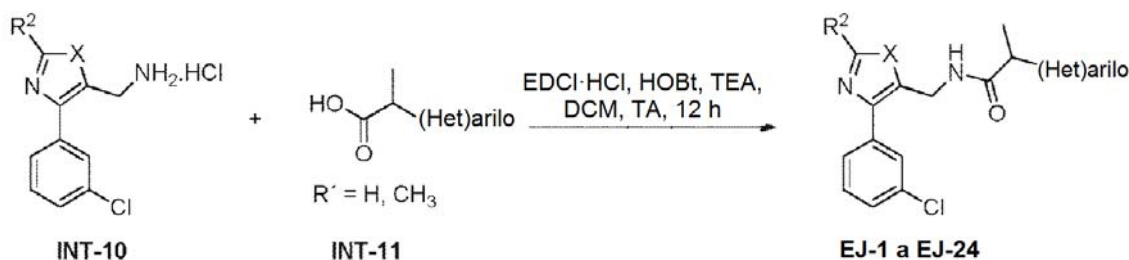
Los siguientes clorhidratos de azol metilamina INT-10 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 1: Lista de INT-10 preparados de acuerdo con el procedimiento descrito para el INT-10a-ii.

clorhidrato de 2-(terc-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metanamina	INT-10a-i	Usando INT-1a en lugar de INT-2a
clorhidrato de 4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metanamina	INT-10b-i	Usando INT-1b en lugar de INT-2a

clorhidrato de (4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanamina	INT-10b-ii	Usando INT-2b en lugar de INT-2a
cloruro de (2-(<i>terc</i> -butil)-4-(<i>m</i> -tolil)tiazol-5-il)metanaminio	INT-10a-iii	Usando INT-3b en lugar de INT-3a
cloruro de (2-(<i>terc</i> -butil)-4-(3-fluorofenil)tiazol-5-il)metanaminio	INT-10a-iv	Usando INT-3c en lugar de INT-3a

Los clorhidratos INT-10 podrían convertirse en las azol amidas mediante acoplamiento con los ácidos INT-11 en presencia de EDCI·HCl (Esquema 2).



Esquema 2: Síntesis de amidas.

5

Los ácidos INT-10 usados en esta invención se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Lista de ácidos

ácido 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoico	INT-11a	Véase síntesis más adelante
ácido 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoico	INT-11b	Sintetizado como se describe en el documento US20130079373, pp. 15
ácido 2-(4-(((N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)sulfamoil)amino)-metil)fenil)propanoico	INT-11c	Sintetizado como se describe en el documento US20130079377, pp. 39
ácido 2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanoico	INT-11d	Véase síntesis más adelante
ácido 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanoico	INT-11e	Véase síntesis más adelante
ácido 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanoico	INT-11f	Véase síntesis más adelante
ácido 2-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)propanoico	INT-11g	Sintetizado como se describe en el documento WO2013013817, pp. 115
ácido 2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanoico	INT-11h	Véase síntesis más adelante
ácido 2-(4-(((N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoico	INT-11i	Véase síntesis más adelante

10 Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoico (INT -11a)

Síntesis de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo

15 A una solución agitada de KO^tBu (1,5 g, 7 mmol, 2 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (1,0 g, 7,00 mmol, 1 equiv.) y 2-cloropropanoato de etilo (0,952 g, 7,00 mmol, 1 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con Et₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:19) para obtener 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo (800 mg, 47 %), sistema: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,25

20

Síntesis de 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo

25 A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo (0,80 g, 3,3 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) y se agitó adicionalmente en una atmósfera de hidrógeno a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo (0,62 g, 88 %) en forma de un líquido de color pardo pálido. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:8), Fr: 0,2

30

Síntesis de 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo

A una solución agitada de 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo (0,12 g, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y en HCl conc. (3 ml) se añadió NaNO₂ (0,078 g, 1,1 mmol, 2 equiv.) en agua (5 ml) y se agitó a -5 °C durante 30 min. Después, se

añadió KI (0,466 g, 2,80 mmol, 5 equiv.), I₂ (0,576 g, 2,20 mmol, 4 equiv.) en agua (5 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaOCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo (0,3 g, 43 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,5.

5

Síntesis de 2-(3-fluoro-4-vinilfenil)propanoato de etilo

Se suspendieron LiCl (490 mg, 11,6 mmol, 1,5 equiv.), Pd (PPh₃)₄ (444 mg, 0,38 mmol, 0,05 equiv.), en DMF (10 ml) y se purgó gas de argón en la solución durante 15 min. Se añadieron el tributilvinilestaño (3,6 g, 11,6 mmol, y 1,5 equiv.) y 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo y se calentaron a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10 % en EP como eluyente para obtener 2-(3-fluoro-4-vinilfenil)propanoato de etilo (1,1 g, 64 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,5

10

15 *Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoato de etilo*

A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-vinilfenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,9 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,5 ml) se añadió BH₃-DMS (0,18 ml, 1,6 mmol, 1,78 equiv.) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron NaOH 1 N (3 ml) y H₂O₂ al 30 % (2 ml) y se agitaron durante 30 min y a TA durante 30 min más, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoato etil (240 mg en bruto). Este marial en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 y EtOAc al 20 % en EP como eluyente para obtener 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoato de etilo (100 mg, 46 %) en forma de un líquido incoloro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:8), Fr: 0,25

20

25 *Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoico (INT-11a)*

A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoato de etilo (0,4 g, 1,6 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH y H₂O (6 ml, 1:1) se añadió LiOH·H₂O (349 mg, 8,3 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 2 N para obtener ácido 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoico (INT-10a, 150 mg, 42 %) en forma de un líquido incoloro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,2

30

Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanoico (INT-11d)

Síntesis de (4-bromo-2-fluorofenil)metanol

A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro benzaldehído (15 g, 79,4 mmol) en MeOH (100 ml) a de -5 °C a 0 °C se añadió en porciones NaBH₄ (6,0 g, 9 mmol) y se agitó a TA durante 1 h hasta que el material de partida se consumió por completo, según se demostró mediante análisis de TLC. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido en la concentración se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y se separó. La capa de EtOAc se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (4-bromo-2-fluorofenil)metanol (29 g, de 2 lotes cada uno de 15 g de 4-bromo-2-fluoro benzaldehído, 95 %) en forma de un aceite incoloro. Sistema de TLC: EtOAc:PE (3:7), Fr: 0,3

35

40

Síntesis de ((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)(terc-butil)dimetilsilano

Una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro benzaldehído (49 g, 239 mmol, 1 equiv.) en DCM (400 ml) se trató con imidazol (32,5 g, 478 mmol, 2 equiv.), seguido de cloruro de TBDMS (39,6 g, 263 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h, se inactivó con agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo tras la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, EtOAc/PE; 10:90) proporcionó ((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (53 g, 70 %) en forma de un líquido de color pardo. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,6

45

50

Síntesis de terc-butil((2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)dimetilsilano

Una solución agitada de ((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,2 g, 3,7 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con bis-pinacolato diboro (1,05 g, 4,15 mmol, 1,1 equiv.) y KOAc (0,74 g, 7,5 mmol, 2 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 20 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,26 g, 0,37 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con Ar durante 15 min más. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h hasta el consumo completo del material de partida, según se demostró mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando PE como eluyente para proporcionar terc-butil((2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)dimetilsilano (1 g, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Sistema de disolventes de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,7

55

60

65

Síntesis de 2-bromoacrilato de bencilo

Una suspensión de ácido 2-bromoacrilico (25,0 g, 167 mmol), BnBr (21,8 ml, 183 mmol) y K₂CO₃ (46 g, 0,33 mol) en acetonitrilo (250 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h hasta el consumo completo del material de partida, según se demostró mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200) usando EtOAc/PE (5:95) como eluyente para proporcionar 2-bromoacrilato de bencilo (22 g, 53 %) en forma de un líquido de color amarillo. (Sistema de disolventes de TLC: EtOAc/PE (5:95), Fr: 0,7

Síntesis de 2-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluorofenil)acrilato de bencilo

Una suspensión de *terc*-butil((2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)dimetilsilano (500 mg, 1,36 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,1 mmol, 3 equiv.) en DMF (5 ml) se desoxigenó purgando con Ar durante 30 min a TA. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (55,6 mg, 0,068 mmol, 0,04 equiv.) y se continuó purgando. Después de 10 min, se añadió 2-bromoacrilato de bencilo (497 mg, 2,05 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó a 100 °C durante 2 h hasta el consumo completo de boronato, según se demostró mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200) usando EtOAc al 5 % en EP como eluyente para proporcionar 2-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluorofenil)acrilato de bencilo (200 mg, 42 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,65

Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanoico (INT-11d)

Una suspensión de 2-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluorofenil)acrilato de bencilo (20 mg, 0,050 mmol), Pd(OH)₂ al 10 % (4 mg) y Pd al 10 %-C (4 mg) en EtOH (1 ml) se hidrogenó (presión de globo) a TA durante 16 h hasta el consumo completo del material de partida, según se demostró mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró y el compuesto en bruto obtenido se purificó disolviendo en EtOAc (20 ml) y se agitó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ (15 ml). La capa de EtOAc se separó; la capa ac. se acidificó con una solución ac. de ácido cítrico (pH 5) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanoico (INT-11d, 6,7 mg, 69 %; aceite incoloro). Sistema de disolventes de TLC: EtOAc/PE (6:4), Fr: 0,2

Síntesis de ácido 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanoico (INT-11e)

Síntesis de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol

A una solución agitada de 1,4-dibromobenceno (5,00 g, 21,4 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (8,5 ml, 21,4 mmol, solución 2,5 M en hexano), se agitó durante 30 min y se añadió una solución de oxetan-3-ona (1,25 ml, 21,4 mmol) en THF (10 ml) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución ac. de NH₄Cl, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:9) como eluyente para obtener 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (3,0 g, 60 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:4), Fr: 0,2

Síntesis de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-ol

A una solución desgasificada de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (0,500 g, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,61 g, 2,41 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en una atmósfera de Ar se añadió KOAc (0,65 g, 6,60 mmol), seguido de complejo de PdCl₂(dppf)DCM (0,09 g, 0,11 mmol) y se desgasificó durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el material en bruto se trituró con EtOAc/PE (3:7), se filtró en caliente a través de una capa de alúmina neutra y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se trituró con pentano, se filtró y se secó al vacío para obtener 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-ol (0,42 g, 70 %). Sistema de TLC: EtOAc/hexano (1:1), Fr: 0,4

Síntesis de 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)acrilato de bencilo

A una solución desgasificada de carbonato de cesio (0,94 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), agua (1 ml) en una atmósfera de Ar se añadió 2-bromoacrilato de bencilo (0,35 g, 1,5 mmol, síntesis: véase anteriormente), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-ol (0,40 g, 1,5 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,085 g, 0,073 mmol), se desgasificó durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el material en bruto se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (3:7) como eluyente para obtener 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)acrilato de bencilo (0,36 g, ~80 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,3

Síntesis de ácido 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanoico (INT-11e)

5 Una solución de 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)acrilato de bencilo (0,35 g, 1,1 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó en una atmósfera de globo de hidrógeno con Pd al 10 %/C (70 mg) a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó al vacío para obtener ácido 2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanoico en bruto (INT-11e, 0,25 g) que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: 100 % de EtOAc, R_f : 0,05

10 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanoico (INT-11f)*Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-vinilpiridina*

15 A una solución desgasificada de 2,5-dibromo-3-fluoropiridina (0,500 g, 1,97 mmol), tributil(vinil)estaño (0,70 ml, 2,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en una atmósfera de Ar se añadió LiCl (0,12 g, 2,95 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,12 g, 0,098 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 2 %/PE como eluyente para obtener 5-bromo-3-fluoro-2-vinilpiridina en bruto (0,30 g), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), R_f : 0,8

Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)piridina

25 A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoro-2-vinilpiridina (0,30 g, 1,5 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió metanosulfonato sódico (0,46 g, 4,5 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,33 ml, 4,5 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 ml) y se basificó con NaHCO₃ al 10 %, se extrajo con DCM (2 x 25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se trituró con pentano, se filtró y se secó al vacío para obtener 5-bromo-3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)piridina (130 mg, 23 % en 2 etapas). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), R_f : 0,3

35 *Síntesis de 3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.* A una solución desgasificada de 5-bromo-3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)piridina (0,25 g, 0,89 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,23 g, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en una atmósfera de Ar se añadió KOAc (0,26 g, 2,7 mmol), seguido de complejo de PdCl₂(dppf).DCM (0,075 g, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se trituró con EtOAc/PE (3:7), se filtró a través de una capa de alúmina neutra y se evaporó. El producto en bruto se trituró con pentano, se filtró el sólido y se secó al vacío para obtener 3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,15 g, 51 %). Sistema de TLC: EtOAc/hexano (3:7), R_f : 0,05

40 *Síntesis de 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)acrilato de bencilo*

45 A una solución desgasificada de carbonato de cesio (0,54 g, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) en una atmósfera de Ar se añadió 2-bromoacrilato de bencilo (0,20 g, 0,83 mmol, síntesis: véase anteriormente), 3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,30 g, 0,91 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,050 g, 0,040 mmol), se desgasificó durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:1) como eluyente para obtener 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)acrilato de bencilo (0,21 g, 70 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), R_f : 0,2

Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanoico (INT-11f)

55 Una solución de 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)acrilato (0,20 g, 0,55 mmol), Pd al 10 %/C (50 mg) en EtOH (5 ml) se hidrogenó en una atmósfera de globo de hidrógeno a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para obtener ácido 2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanoico en bruto (INT-11f, 0,10 g). El compuesto se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), R_f : 0,05

60 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanoico (INT-11h)*Síntesis de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de etilo*

65 Se añadió cloruro de tionilo (50,0 ml, 655 mmol) a una solución agitada de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-3-nicotínico (55,0 g, 262 mmol) en EtOH (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo

durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Se evaporó EtOH al vacío; el compuesto en bruto se disolvió en una solución sat. de NaHCO₃ (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de etilo (61 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,6).

Síntesis de 2-(6-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo

Se añadió gota a gota malonato de dietilo (48,0 ml, 311 mmol) a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral; 10,3 g, 259 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C, se agitó TA durante 1 h. Una solución de 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotinato de etilo (62,0 g, 259 mmol) en DMF (100 ml) se añadió a 0 °C y el conjunto se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua, salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo EtOAc al 5 % en EP para dar 2-(6-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo (90,0 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9); Fr: 0,4

Síntesis de 2-(5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo

Se añadió hidróxido de paladio al 10 % (9,0 g) a una solución desgasificada de 2-(6-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo (90,0 g, 249 mmol) y trietilamina (70,0 ml, 499 mmol) en EtOH (450 ml) a TA. La mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 0,14 MPa (20 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con exceso de EtOH, se concentró para dar un compuesto en bruto, que se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 2-(5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo (80,0 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,4

Síntesis de clorhidrato del ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico

Se añadió HCl conc. (400 ml) a 2-(5-(etoxicarbonil)-3-fluoropiridin-2-il)malonato de dietilo (80,0 g, 245 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la capa acuosa se evaporó a presión reducida, se secó azeotrópicamente con tolueno para dar clorhidrato del ácido 5-fluoro-6-metil-nicotínico (45 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,5

Síntesis de 5-fluoro-6-metilnicotinato de etilo

Se añadió cloruro de tionilo (53,0 ml, 711 mmoles) a una solución agitada de clorhidrato del ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (45,0 g, 237 mmol) en EtOH (250 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se evaporó EtOH, el compuesto en bruto se disolvió en una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 5-fluoro-6-metilnicotinato de etilo (40,0 g, 92 %) en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó a continuación sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,6

Síntesis de (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)metanol

Se añadió NaBH₄ (24,9 g, 655,73 mmoles) a una solución agitada de 5-fluoro-6-metilnicotinato de etilo (40,0 g, 219 mmol) en EtOH (400 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h, se evaporó EtOH, el compuesto en bruto se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)metanol (30 g, 96 %) en forma de un aceite de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,2

Síntesis de 5-(clorometil)-3-fluoro-2-metilpiridina

Se añadió cloruro de tionilo (150 ml) a (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)metanol (30,0 g, 213 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se evaporó cloruro de tionilo al vacío; el residuo se disolvió en una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 5-(cloro-metil)-3-fluoro-2-metilpiridina (28 g, 82 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,5

Síntesis de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetoniitrilo

Se añadió cianuro sódico (18,0 g, 352 mmoles) a una solución agitada de 5-(clorometil)-3-fluoro-2-metilpiridina (28,0 g, 176 mmol) en una mezcla de EtOH/agua (200/20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura

de reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua enfriada con hielo (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (300 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetónitrilo en bruto (24,0 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), F_r: 0,35

5

Síntesis de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetato de metilo

Se añadió cloruro de trimetilsililo (100 ml, 800 mmol) a una solución agitada de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetónitrilo (24,0 g, 160 mmol) en MeOH (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 8 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Se evaporó MeOH; el compuesto en bruto se disolvió en una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en EP para obtener 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetato de metilo (22,0 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), F_r: 0,50

10

15

Síntesis de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo

Una solución de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)acetato de metilo (22,0 g, 120 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH al 60 % (4,80 g, 120 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C, se agitó a la misma temperatura durante 15 min y después se añadió una solución de yoduro de metilo (7,75 ml, 120 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo EtOAc al 5 % en EP para dar 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo (10,0 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), F_r: 0,68

20

25

Síntesis de N-óxido de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo

Se añadió MCPBA (10,4 g, 60,9 mmol) a una solución agitada de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo (10,0 g, 50,8 mmol) en cloroformo (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó sucesivamente con una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml), agua, salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar N-óxido de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo (11,0 g) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), F_r: 0,1

30

35

Síntesis de 2-(6-(acetoximetil)-5-fluoropiridin-3-il)propanoato de metilo

Se añadió anhídrido acético (110 ml) a N-óxido de 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)propanoato (11,0 g, 51,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h, se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo. Se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un material en bruto, que se purificó con alúmina neutra eluyendo con EtOAc al 5 % en EP para obtener 2-(6-(acetoximetil)-5-fluoro-piridin-3-il)propanoato de metilo (5,5 g, 42 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), F_r: 0,58

40

45

Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanoico (INT-11h)

Se añadió HCl conc. (60,0 ml) a 2-(6-(acetoximetil)-5-fluoropiridin-3-il)propanoato (5,5 g, 21,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. El agua se evaporó a presión reducida. El material en bruto resultante se disolvió de nuevo en HCl conc. (60 ml) y se agitó a TA durante 10 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se secó azeotrópicamente con tolueno para dar ácido 2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanoico (INT-11h, 3,5 g, 83 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: (MeOH/DCM (15:85), F_r: 0,33

50

55

Síntesis de ácido 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoi)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoico (INT-11i)

Síntesis de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo

A una solución agitada de KO^tBu (16,0 g, 142 mmol, 2 equiv.) en DMF (100 ml) se añadieron una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenzono (10,0 g, 70,9 mmol, 1,0 equiv.) y 2-cloropropanoato de etilo (9,0 ml, 70,9 mmol, 1,0 equiv.) a -50 °C y se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se inactivó con HCl 2 N, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo en EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando EtOAc al 2-5 % en EP como eluyente para obtener 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo (10 g, 58 %) en forma de un líquido de color amarillo. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en PE, F_r: 0,4

60

65

Síntesis de 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo

5 A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propanoato de etilo (9,00 g, 37,3 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (70 ml) se añadió Pd al 10 %-C (4,0 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó para obtener 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo (7,0 g, 88 %) en forma de un líquido de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en PE, Fr: 0,1

Síntesis de 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo

15 A una solución agitada de p-TsOH (20,2 g, 106 mmol, 3 equiv.) en ACN (100 ml) se añadió 2-(4-amino-3-fluorofenil)propanoato de etilo (7,50 g, 35,5 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C, se agitó durante 10 min y se añadió una mezcla de KI (14,8 g, 88,9 mmol, 2,5 equiv.), NaNO₂ (4,90 g, 71,1 mmol, 2 equiv.) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, se diluyó con agua (200 ml), se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando EtOAc al 2-3 % en EP como eluyente para obtener 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo (6,5 g, 65 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en EP, Fr: 0,6

Síntesis de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)propanoato de etilo

25 A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-yodofenil)propanoato de etilo (6,8 g, 21,1 mmol, 1,0 equiv.) en NMP (50 ml) se añadió CuCN (1,84 g, 21,1 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó durante 3 h a 180 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) usando EtOAc al 5-10 % en EP como eluyente para obtener 2-(4-ciano-3-fluorofenil)propanoato de etilo (4,5 g, 90 %) en forma de un líquido de color negro. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en PE, Fr: 0,4

Síntesis de 2-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo

35 A una solución agitada de 2-(4-ciano-3-fluorofenil)propanoato de etilo (4,50 g, 20,4 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (40 ml) se añadieron Ni Raney (2,0 g), seguido de NH₃ ac. (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se codestiló dos veces con tolueno para obtener 2-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo (3,0 g, 75 %) en forma de un líquido de color verde pálido. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:5), Fr: 0,05

Síntesis de 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo

45 A una solución agitada de t-BuOH (4,27 ml, 44,4 mmol, 2,5 equiv.) en DCM (10 ml) a TA se añadió isocianato de cloruro de sulfurilo (3,13 ml, 35,4 mmol, 2,0 equiv.) y se agitó a TA durante 1 h. Esta mezcla de reacción se añadió a una solución de 2-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo (4,00 g, 17,7 mmol, 1,0 equiv.), TEA (7,4 ml, 53 mmol, 3,0 equiv.) en DCM a 50 °C y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo en bruto (2,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,6

Síntesis de ácido 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoico (INT-11i)

55 A una solución agitada de 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoato de etilo (4,0 g, 9,9 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) y H₂O (20 ml) se añadió LiOH·H₂O (2,0 g, 50 mmol, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó, se acidificó con una solución al 10 % de ácido cítrico (~pH 5), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener ácido 2-(4-(((N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)-3-fluorofenil)propanoico (INT-11 i, 1,5 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,25

*Síntesis de azolamidas**Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)-fenil)propanamida (EJ-1)*

65 A una solución agitada de ácido 2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)propanoico (INT-11a, 100 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv.) en DCM a 0 °C se añadieron EDC·HCl (107 mg, 0,56 mmol, 1,2 equiv.), HOBT (76 mg, 0,56 mmol, 1,2 equiv.), TEA (0,203 ml, 1,4 mmol, 3,0 equiv.) y clorhidrato de (4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanamina (INT-10b-ii, 154 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se

extrajo con DCM (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) usando EtOAc/PE (3:7) para obtener N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)-propanamida (EJ-1, 72 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,65; IEN (m/z, MH⁺): 487,0

5

De acuerdo con el procedimiento descrito para EJ-1, se prepararon las siguientes amidas:

- 10 N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenil)-propanamida (EJ-2) a partir del INT-10b-i y el INT-11a. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,65; IEN (m/z, MH⁺): 471,0
- 10 N-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil)fenil)-propanamida (EJ-3) a partir del INT-10a-ii y el INT-11b.
- N-((2-(*terc*-butil)-4-(3-tolil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanamida (EJ-4) a partir del INT-10a-iii y el INT-11b. IEN (m/z, MH⁺): 518,1
- 15 N-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanamida (EJ-7) a partir del INT-10a-ii y el INT-11d.
- N-((2-(*terc*-butil)-4-(*m*-tolil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)propanamida (EJ-8) a partir del INT-10a-iii y el INT-11d. IEN (m/z, MH⁺): 441,3
- N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanamida (EJ-9) a partir del INT-10b-i y el INT-11e. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 479,1
- 20 N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)propanamida (EJ-10) a partir del INT-10b-ii y el INT-11e. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr:; IEN (m/z, MH⁺): 497,0
- N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanamida (EJ-11) a partir del INT-10b-i y el INT-11f. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 534,1
- 25 N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanamida (EJ-12) a partir del INT-10b-ii y el INT-11f. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 550,1
- N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)-propanamida (EJ-19) a partir del INT-10b-i y el INT-11h. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,25; IEN (m/z, MH⁺): 458,2
- 30 N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanamida (EJ-20) a partir del INT-10b-ii y el INT-11h. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 474,1

Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)propanamida (EJ-5)

Síntesis de N-(4-(1-(((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)amino)-1-oxo-propan-2-il)encil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo

35

A una solución agitada de ácido 2-(4-(((N-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)metil)fenil)propanoico (INT-11c, 200 mg, 0,550 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) en una atmósfera inerte se añadió EDC·HCl (126 mg, 0,660 mmol, 1,2 equiv.), seguido de HOBT (89 mg, 0,66 mmol, 1,2 equiv.), TEA (0,23 ml, 1,7 mmol, 3,0 equiv.) a TA y se agitó durante 15 min, después se añadió clorhidrato de (4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10b-i, 174 mg, 0,550 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en DCM (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtener N-(4-(1-(((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)encil)sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,6

40

Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)propanamida (EJ-5)

45

A una solución agitada de N-(4-(1-(((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-amino)-1-oxopropan-2-il)encil)sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,480 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió lentamente TFA (4,0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se basificó (pH 8) con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo en DCM (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se lavó con Et_2O para obtener N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)metil)fenil)propanamida (EJ-5, 125 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 515,1

50

De acuerdo con el procedimiento descrito para EJ-5, se prepararon las siguientes amidas:

- 60 N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(4-((sulfamoilamino)metil)fenil)-propanamida (EJ-6) a partir del INT-10b-ii y el INT-11c. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 533,1
- N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)propanamida (EJ-23) a partir del INT-10b-i y el INT-11i. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,25; IEN (m/z, MH⁺): 535,4
- N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(3-fluoro-4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)propanamida (EJ-24) a partir del INT-10b-ii y el INT-11i. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,05; IEN (m/z, MH⁺): 551,3

60

Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)amino)-piridin-3-il)propanamida (EJ-13)

65

Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)propanamida

5 A una solución agitada de ácido 2-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)propanoico (INT-11g, 200 mg, 0,890 mmol, 1,0 equiv.) en DCM a 0 °C se añadieron EDC.HCl (203 mg, 1,06 mmol, 1,2 equiv.), HOBt (144 mg, 1,06 mmol, 1,2 equiv.), TEA (0,38 ml, 2,67 mmol, 3,0 equiv.) y clorhidrato de (4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10b-i, 278 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando EtOAc/PE (1:1) como eluyente para obtener N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)propanamida (200 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: EtOAc (100 %), Fr: 0,5

Síntesis de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)propanamida (EJ-13)

15 A una solución agitada de N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)propanamida (150 mg, 0,310 mmol, 1,0 equiv.) en isopropanol (5 ml) se añadió BF₃·Et₂O (5 ml) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando EtOAc como eluyente y se lavó adicionalmente con Et₂O/pentano (1:9) (2 x 10 ml) para obtener N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)propanamida (EJ-13, 110 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,15; IEN (m/z, MH⁺): 469,4

25 De acuerdo con el procedimiento descrito para EJ-13, se preparó N-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)propanamida (EJ-14) a partir del INT-10b-ii y el INT-11g. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 485,1

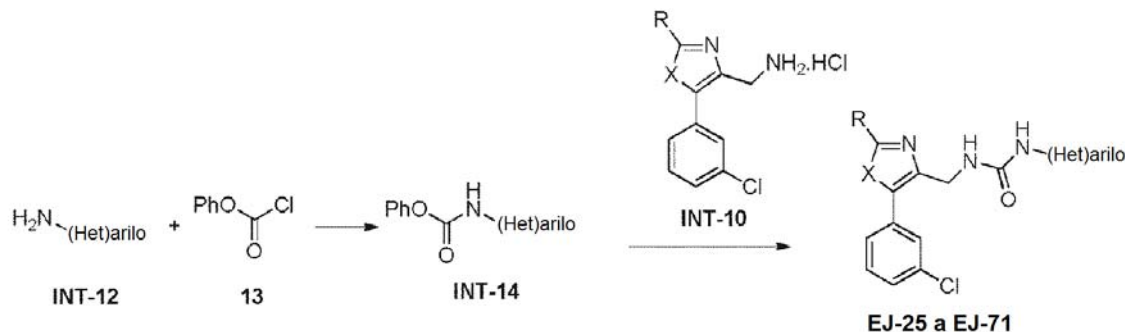
Separación quiral de amidas

30 Se sometió EJ-14 racémico a SFC preparativa quiral. Columna: Chiralpak-ASH (250 x 30 mm); eluyente 3/1 de CO₂/MeOH; flujo 70 g/min; presión 100 bar; carga por inyección: 35 mg. Primer enantiómero de elusión (EJ-15): IEN (m/z, MH⁺): 485,2
Segundo enantiómero de elusión: (EJ-16): IEN (m/z, MH⁺): 485,3

35 Se sometió EJ-13 racémico a HPLC preparativa quiral. Columna: Chiralpak-IB (250 x 20 mm); eluyente 80/10/10/0,1 de hexano/DCM/EtOH/dietilamina; flujo 22 ml/min; carga por inyección: 5 mg. Primer enantiómero de elusión (EJ-17): IEN (m/z, MH⁺): 468,8
Segundo enantiómero de elusión: (EJ-18): IEN (m/z, MH⁺): 468,9

40 Se sometió EJ-19 racémico a una HPLC preparativa quiral. Columna: Chiralpak-AY-H (250 x 30 mm); eluyente 80/20/2/0,1 de hexano/isopropanol/EtOH/ácido trifluoroacético; flujo 30 ml/min; carga por inyección: 30 mg. Primer enantiómero de elusión (EJ-21): IEN (m/z, MH⁺): 457,9
Segundo enantiómero de elusión: (EJ-22): IEN (m/z, MH⁺): 457,8

45 Pueden sintetizarse azol ureas a partir de clorhidratos de las azol metilaminas INT-10 y los carbamatos INT-14. Estos carbamatos pueden prepararse haciendo reaccionar las aminas INT-12 son cloroformiato de fenilo 13 (Esquema 3)



Esquema 2: Síntesis de ureas.

Síntesis de carbamatos de fenilo INT-14

50 La Tabla 3 resume los carbamatos de fenilo INT-14 cuyas síntesis ya se han descrito en la bibliografía.

Tabla 3: Carbamatos de fenilo INT-14 descritos en la bibliografía.

(6-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo	INT-14a	documento WO2013013815, pp. 230
(6-(2-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)carbamato de fenilo	INT-14b	documento WO2013013815, pp. 141
(4-(metilsulfonamidometil)fenil)carbamato de fenilo	INT-14c	documento WO2013068462, pp. 72
N-(4-(feniloxicarbonilamino)-bencil)sulfamoilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	INT-14e	documento WO2013068462, pp. 78
(3-fluoro-4-(metilsulfonamidometil)fenil)carbamato de fenilo	INT-14n	documento WO2013068462, pp. 76
(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)carbamato de fenilo	INT-14o	documento WO2013068467, pp. 65

Síntesis de (6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14f)5 *Síntesis de 5-bromopicolinaldehído*

A una solución agitada de 5-bromopicolinonitrilo (5,00 g, 27,3 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) se añadió lentamente gota a gota DIBAL 1 M (41 ml, 40,98 mmol, 1 equiv.) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N a -78 °C y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 5-bromopicolinaldehído (3,00 g, 59 %), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:3), Fr: 0,5

Síntesis de (5-bromopiridin-2-il)metanol

15 A una solución agitada de 5-bromopicolinaldehído (3,0 g, 16 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (30 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (1,16 g, 32,0 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener (5-bromopiridin-2-il)metanol (1,5 g, ~49 %), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (2:3), Fr: 0,55

20

Síntesis de 5-bromo-2-((2-metoxietoxi)metil)piridina

25 A una solución agitada de (5-bromopiridin-2-il)metanol (0,100 g, 0,531 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió NaH (38 mg, 1,5 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 10 min, después se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,1 ml, 1,0 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 5-bromo-2-((2-metoxietoxi)metil)piridina (0,1 g, en bruto). Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), Fr: 0,5

30

Síntesis de N-(difenilmetileno)-6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina

35 A una solución agitada de 5-bromo-2-((2-metoxietoxi)metil)piridina (0,15 g, 0,61 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (5 ml) se añadieron benzofenonaimina (0,12 ml, 0,73 mmol, 1,2 equiv.), Pd₂dba₃ (56 mg, 0,061 mmol, 0,1 equiv.) Cs₂CO₃ (0,3 g, 0,92 mmol, 1,5 equiv.), en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener N-(difenilmetileno)-6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina (200 mg, en bruto). El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Síntesis de 6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina

45 A una solución de N-(difenilmetileno)-6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina (200 mg) en MeOH se añadió HCl conc. (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con TEA y se extrajo con EtOAc (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El material en bruto obtenido se lavó con Et₂O (10 ml) para obtener 6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina (100 mg), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:19), Fr: 0,2

50

Síntesis de (6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14f)

A una solución agitada de 6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-amina (450 mg, 2,48 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml) se añadieron cloroformiato de fenilo (13,0313 ml, 2,48 mmol, 1,0 equiv.) y piridina (0,6 ml, 7,5 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (8 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (4:1) como eluyente para

obtener 6-((2-metoxietoxi)-metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14f, 400 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:19), R_f : 0,4

Síntesis de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14d)

5

Síntesis de 2-((5-nitropiridin-2-il)oxi)etanol

A una solución agitada de NaH al 60 % en aceite mineral (302 mg, 12,6 mmol, 2,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió etilenglicol (783 mg, 12,6 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (3 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó y se secó al vacío para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/PE (1:4) como eluyente para obtener 2-((5-nitropiridin-2-il)oxi)etanol (900 mg, 77 %) en forma de un líquido incoloro. Sistema de TLC: EtOAc/PE (7:3), R_f : 0,5

10

15

*Síntesis de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropiridina*

A una solución agitada de 2-((5-nitropiridin-2-il)oxi)etanol (900 mg, 4,89 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió imidazol (665 mg, 9,78 mmol, 2 equiv.), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió TBDMSCI (820 mg, 5,40 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropiridina (1,26 g, 87 %), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), R_f : 0,5.

20

25

*Síntesis de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-amina*

A una solución agitada de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropiridina (1,25 g, 4,36 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (200 mg) y la mezcla se hidrogenó usando un globo de H_2 a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-amina (820 mg, 72 %) en forma de un sólido de color pardo. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), R_f : 0,2

30

35

Síntesis de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14d)

A una solución agitada de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-amina (150 mg, 0,600 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml) se añadieron PhOCOCl (0,078 ml, 0,67 mmol, 1,1 equiv.) y piridina (0,14 ml, 1,8 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se lavó con Et_2O (5 ml) para obtener 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14d, 125 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. Sistema de TLC: EtOAc/PE (3:7), R_f : 0,6.

40

Síntesis de fenilo 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)carbamato (INT-14ac)

Síntesis de 1-(5-nitropiridin-2-il)azetidín-3-ol

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (1,00 g, 6,32 mmol), clorhidrato de azetidín-3-ol (1,04 g, 9,50 mmol) y TEA (1,3 ml, 9,5 mmol) en DMF (33 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó para obtener 1-(5-nitropiridin-2-il)azetidín-3-ol (0,52 g, 42 %), que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:9), R_f : 0,2

50

*Síntesis de 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)-5-nitropiridina*

A una solución agitada de 1-(5-nitropiridin-2-il)azetidín-3-ol (0,52 g, 2,7 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió imidazol (0,32 g, 5,3 mmol), seguido de TBDMSCI (0,80 g, 5,3 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 6 %/PE como eluyente para obtener 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)-5-nitropiridina (0,60 g, 75 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (3:7), R_f : 0,6

60

*Síntesis de 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-amina*

Una solución de 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)-5-nitropiridina (0,60 g, 1,94 mmol), Pd al 10 %/C (300 mg) en EtOH (20 ml) se hidrogenó en una atmósfera de globo de hidrógeno a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se

65

filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-amina (0,41 g, 76 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (3:7), Fr: 0,6

*Síntesis de fenilo (6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)carbamato (INT-14ac)*

A una solución agitada de 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-amina (0,40 g, 1,4 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C se añadió piridina (0,17 ml, 2,1 mmol), seguido de clorofornato de fenilo (0,22 ml, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14ac, 0,30 g, 52 %). Sistema de TLC: EtOAc/PE (3:7), Fr: 0,7

La Tabla 4 resume los carbamatos de fenilo INT-14 que se obtuvieron a partir de aminas INT-12 disponibles y clorofornato de fenilo (13) como se describe para el INT-14f.

Tabla 4: carbamatos de fenilo a partir de aminas disponibles en el mercado

benzo[d][1,3]dioxol-5-ilcarbamato de fenilo	INT-14g
(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamato de fenilo	INT-14h
isoquinolin-6-ilcarbamato de fenilo	INT-14i
quinolin-5-ilcarbamato de fenilo	INT-14j
(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)carbamato de fenilo	INT-14k
(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbamato de fenilo	INT-14l
isoquinolin-5-ilcarbamato de fenilo	INT-14m
(3-metoxipiridin-4-il)carbamato de fenilo	INT-14p
pirimidin-5-ilcarbamato de fenilo	INT-14q
(5-metilpiridin-2-il)carbamato de fenilo	INT-14r
piridin-4-ilcarbamato de fenilo	INT-14s
piridin-2-ilcarbamato de fenilo	INT-14t
piridin-3-ilcarbamato de fenilo	INT-14u
(3-metilpiridin-4-il)carbamato de fenilo	INT-14v
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de fenilo	INT-14w
(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de fenilo	INT-14x
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo	INT-14y
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de fenilo	INT-14z
(2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de fenilo	INT-14aa

Se sintetizó 6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14ab) a partir de 6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-amina (síntesis: véase documento WO20130131815, pp. 129) y clorofornato de fenilo (13) como se describe para el INT-14f.

Síntesis de azol ureas

*Síntesis de 1-((2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-25)*

*Síntesis de 1-((2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)piridin-3-il)urea*

A una solución agitada de clorhidrato de (2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10a-i, 200 mg, 0,600 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se añadieron TEA (192 mg, 1,800 mmol, 3 equiv.) y 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14a, 245 mg, 0,600 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener 1-((2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)urea (300 mg, 85 %) en forma de un líquido de color pardo. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4

*Síntesis de 1-((2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-25)*

A una solución agitada de 1-((2-(*tert*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)urea (300 mg, 0,568 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se añadió HCl 2 N (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando MeOH/DCM (1:9) como eluyente para obtener

1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-25, 110 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 415,0

De acuerdo con el procedimiento descrito para EJ-25, se prepararon las siguientes ureas: 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-26) a partir del INT-10a-ii y el INT-14a. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 431,0. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-27) a partir del INT-10b-i y el INT-14a. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 427,3. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (EJ-28) a partir del INT-10b-ii y el INT-14a. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 443,3. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea (EJ-32) a partir del INT-10b-i y el INT-14ac. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 451,2. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea (EJ-33) a partir del INT-10b-ii y el INT-14ac. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,1; IEN (m/z, MH⁺): 484,2. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)urea (EJ-34) a partir del INT-10b-ii y el INT-14b. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 457,3. 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)urea (EJ-35) a partir del INT-10a-i y el INT-14b. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 429,0. 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)urea (EJ-36) a partir del INT-10a-ii y el INT-14b. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 445,0. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)urea (EJ-37) a partir del INT-10b-i y el INT-14b. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 441,3. 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyloxi)piridin-3-il)urea (EJ-40) a partir del INT-10a-i y el INT-14d. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 445,0. 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyloxi)piridin-3-il)urea (EJ-41) a partir del INT-10a-ii y el INT-14d. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 460,8. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyloxi)piridin-3-il)urea (EJ-42) a partir del INT-10b-i y el INT-14d. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 457,3. 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietyloxi)piridin-3-il)urea (EJ-43) a partir del INT-10b-ii y el INT-14d. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 473,1

Síntesis de N-((5-(3-clorofenil)-2-(*terc*butil)oxazol-4-il)metil)-N'-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)urea (EJ-44)

30 *Síntesis de N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)ureido)bencil)-sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo*

A una solución agitada de clorhidrato de (2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10a-i, 160 mg, 0,530 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió TEA (0,38 ml, 2,7 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió N-(4-(feniloxycarbonilamino)-bencil)sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo (INT-14e, 224 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua, se secó y se evaporó para obtener N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)ureido)bencil)sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (300 mg) en forma de un líquido espeso de color pardo, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,4.

40 *Síntesis de N-((5-(3-clorofenil)-2-(*terc*butil)oxazol-5-il)metil)-N-(4-((sulfamoilamino)metil)-fenil)urea (EJ-44)*

A una solución agitada de N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)ureido)bencil)-sulfamoilcarbamato (0,30 g, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0 °C, se agitó durante 30 min y después a TA durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con una solución saturada de NaHCO₃ (pH 8) y se extrajo con DCM (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. Este material en bruto se purificó por TLC preparativa para obtener N-((5-(3-clorofenil)-2-(*terc*-butil)oxazol-5-il)metil)-N'-(4-((sulfamoilamino)metil)fenil)urea (EJ-44, 75 mg, 28 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,25; IEN (m/z, MH⁺): 491,8

50 De acuerdo con el procedimiento descrito para el EJ-44, N-((5-(3-clorofenil)-2-(*terc*butil)tiazol-5-il)metil)-N'-(4-((sulfamoilamino)metil)fenil)urea (EJ-45) a partir del INT-10a-ii y el INT-14e. Sistema de TLC: EtOAc/PE (1:1), Fr: 0,15; IEN (m/z, MH⁺): 507,8

55 Síntesis de diclorhidrato de 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietyloxi)metil)-piridin-3-il)urea (EJ-46)

*Síntesis de 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietyloxi)metil)-piridin-3-il)urea*

60 A una solución agitada de clorhidrato de (2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10a-i, 150 mg, 0,500 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se añadieron TEA (151 mg, 1,50 mmol, 3 equiv.) y (6-((2-metoxietyloxi)metil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14f, 151 mg, 0,500 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y se agitó a TA durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietyloxi)metil)piridin-3-il)urea (200 mg, 85 %) en forma de un líquido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. Sistema de TLC: EtOAc/PE (7:3), Fr: 0,5

Síntesis de diclorhidrato de 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)-piridin-3-il)urea (EJ-46)

5 A una solución agitada de la 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxi-etoxi)metil)piridin-3-il)urea obtenida (200 mg, 0,423 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió una solución 1 M de BBr₃ en DCM (0,85 ml, 0,87 mmol, 2,0 equiv.) a -78 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, se disolvió en Et₂O (5 ml) y se precipitó con HCl en Et₂O para obtener diclorhidrato de 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)piridin-3-il)urea (EJ-46, 60 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 459,2

De acuerdo con el procedimiento descrito para el EJ-46, se prepararon las siguientes ureas:

15 diclorhidrato de 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)piridin-3-il)urea (EJ-47) a partir del INT-10a-ii y el INT-14f. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 475,4
 diclorhidrato de 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)piridin-3-il)urea (EJ-48) a partir del INT-10b-i y el INT-14f. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 471,1
 20 diclorhidrato de 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)piridin-3-il)urea (EJ-49) a partir del INT-10b-ii y el INT-14f. Sistema de TLC: EtOAc/PE (9:1), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 487,2

Síntesis de 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea (EJ-30)

25 A una solución agitada de clorhidrato de (4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metanamina (INT-10bi, 0,15 g, 0,48 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,21 ml, 1,44 mmol), seguido de (6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (INT-14ab, 0,15 g, 0,48 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para obtener 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea (EJ-30, 0,16 g, 66 %). Sistema de TLC: EtOAc, Fr: 0,2, IEN (m/z, MH⁺): 503,3

De acuerdo con el procedimiento descrito para EJ-30, se prepararon las siguientes ureas:

35 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea (EJ-29) a partir del INT-10a-ii y el INT-14a. IEN (m/z, MH⁺): 432,2
 1-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea (EJ-31) a partir del INT-10b-ii y el INT-14ab. Sistema de TLC: EtOAc/hexano (7:3), Fr: 0,2; IEN (m/z, MH⁺): 518,9
 40 N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)oxazol-5-il)metil)ureido)encil)metanosulfonamida (EJ-38) a partir del INT-10a-i y el INT-14c. Sistema de TLC: MeOH/DCM (1:9), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 491,0
 N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-fluorofenil)tiazol-5-il)metil)ureido)encil)metanosulfonamida (EJ-39) a partir del INT-10a-iv y el INT-14c. Sistema de TLC: EtOAc/PE (7:3), Fr: 0,4; IEN (m/z, MH⁺): 507,0. 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)urea (EJ-50) a partir del INT-10a-ii y el INT-14g. 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)urea (EJ-51) a partir del INT-10a-ii y el INT-14h.
 45 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(isoquinolin-6-il)urea (EJ-52) a partir del INT-10a-ii y el INT-14i.
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(quinolin-5-il)urea (EJ-53) a partir del INT-10a-ii y el INT-14j.
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)urea (EJ-54) a partir del INT-10a-ii y el INT-14k.
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea (EJ-55) a partir del INT-10a-ii y el INT-14l. IEN (m/z, MH⁺): 440,2
 50 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(isoquinolin-5-il)urea (EJ-56) a partir del INT-10a-ii y el INT-14m. IEN (m/z, MH⁺): 451,2
 N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)ureido)-2-fluorobencil)metanosulfonamida (EJ-57) a partir del INT-10a-ii y el INT-14n.
 55 N-(4-(3-((2-(*terc*-butil)-4-(*m*-tolil)tiazol-5-il)metil)ureido)-2-fluorobencil)metanosulfonamida (EJ-58) a partir del INT-10a-iii y el INT-14n.
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)urea (EJ-59) a partir del INT-10a-ii y el INT-14o. IEN (m/z, MH⁺): 448,1
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(*m*-tolil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)urea (EJ-60) a partir del INT-10a-iii y el INT-14o.
 60 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)urea (EJ-61) a partir del INT-10a-ii y el INT-14p. IEN (m/z, MH⁺): 431,2
 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(pirimidin-5-il)urea (EJ-62) a partir del INT-10a-ii y el INT-14q. IEN (m/z, MH⁺): 402,1
 65 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(5-metilpiridin-2-il)urea (EJ-63) a partir del INT-10a-ii y el INT-14r. IEN (m/z, MH⁺): 415,2

- 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-4-il)urea (EJ-64) a partir del INT-10a-ii y el INT-14s. IEN (m/z, MH⁺): 401,1
- 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea (EJ-65) a partir del INT-10a-ii y el INT-14t. IEN (m/z, MH⁺): 401,1
- 5 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea (EJ-66) a partir del INT-10a-ii y el INT-14u. IEN (m/z, MH⁺): 401,1
- 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(3-metilpiridin-4-il)urea (EJ-67) a partir del INT-10a-ii y el INT-14v. IEN (m/z, MH⁺): 415,1
- 10 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea (EJ-68) a partir del INT-10a-ii y el INT-14w. IEN (m/z, MH⁺): 415,1
- 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-fluoropiridin-3-il)urea (EJ-69) a partir del INT-10a-ii y el INT-14x. IEN (m/z, MH⁺): 419,1
- 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea (EJ-70) a partir del INT-10a-ii y el INT-14y. IEN (m/z, MH⁺): 415,1
- 15 1-((2-(*terc*-butil)-4-(3-clorofenil)tiazol-5-il)metil)-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea (EJ-71) a partir del INT-10a-ii y el INT-14z. IEN (m/z, MH⁺): 416,2

Métodos farmacológicos

20 Ensayo de retirada de la cola:

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias durante una medición cinética. En primer lugar, los compuestos a analizar (5 μ M) se pipetea sobre las células y se determina la entrada de Ca²⁺ en comparación con el control (capsaicina 10 μ M), proporcionando el resultado como % de activación y representando el efecto del compuesto solo (cálculo en la señal máxima relacionada con el valor inicial). Una entrada de Ca²⁺ del 10 % al 60 % revela un agonista parcial (AGp), una entrada de Ca²⁺ de > 60 % se refiere a un agonista puro (AG). Después de 5 min de incubación, la entrada de Ca²⁺ se relaciona con una inyección de capsaicina 100 nM y, por lo tanto, con el efecto antagonista de los compuestos de prueba detectados.

30 Los agonistas y antagonistas desensibilizantes conducen a la supresión de la entrada de Ca²⁺. El % de inhibición se calcula en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10 μ M. Se llevan a cabo análisis por triplicado (n=3) y se repiten en al menos 3 experimentos independientes.

Partiendo del porcentaje de desplazamiento provocado por distintas concentraciones de los compuestos de fórmula general I a analizar, se calcularon las concentraciones inhibitorias CI₅₀ que provocan un desplazamiento del 50 % de la capsaicina. Los valores de K_i para las sustancias de prueba se obtuvieron por conversión mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

Método:

40 Se transfectan células de ovario de hámster chino (células CHO K1, Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) Reino Unido) de forma estable con el gen de VR1. Para el análisis funcional, estas células se siembran en placas de 96 pocillos negras recubiertas con poli-D-lisina que tienen una base transparente (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) a una densidad de 25.000 células/pocillo. Las células se incuban durante una noche a 37 °C y CO₂ al 5 % en un medio de cultivo (mezcla de nutrientes F12 de Ham, SFT (suero fetal de ternera) al 10 % en volumen, L-prolina 18 μ g/ml). Al día siguiente, las células se incuban con Fluo-4 (Fluo-4 2 μ M, Pluronic F127 al 0,01 % en volumen, Molecular Probes en HBSS (solución salina tamponada de Hank), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 min a 37 °C. Posteriormente, las placas se lavan tres veces con tampón HBSS y después de una incubación adicional durante 15 minutos a TA, se utilizan para la medición de Ca²⁺ en un ensayo FLIPR. La fluorescencia dependiente de Ca²⁺ se mide antes y después de la adición de las sustancias a analizar (longitud de onda λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 540 nm). La cuantificación se lleva a cabo midiendo la intensidad de fluorescencia más alta (CF, cuantas de fluorescencia) a lo largo del tiempo.

Datos farmacológicos

55 La afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el receptor de vainilloide 1 se determinó como se describe anteriormente en el presente documento (método farmacológico I o II). Los compuestos de acuerdo con la invención presentan afinidad por el receptor VR1/TRPV1 (Tabla 5).

60 En la Tabla 5, las abreviaturas a continuación tienen los siguientes significados: Cap = capsaicina; AG = agonista; AGp = agonista parcial; se = sin efecto (<10 % @ 5 μ M); nd = no determinado; El valor después del símbolo "@" indica la concentración a la que se determinó la inhibición (como porcentaje) respectivamente.

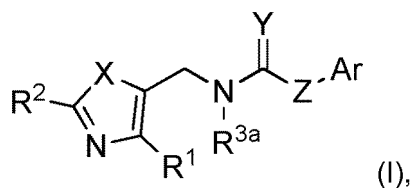
ES 2 713 700 T3

Tabla 5

Compuesto Ejemplar	(f) Ki (humano) [nM] Cap	Compuesto Ejemplar	(f) Ki (humano) [nM] Cap	Compuesto Ejemplar	(f) Ki (humano) [nM] Cap
EJ-01	1,4	EJ-25	AGp (73,1)	EJ-49	35
EJ-02	28,4	EJ-26	AGp (10,2)	EJ-50	AGp (5,6)
EJ-03	0,6	EJ-27	62,5	EJ-51	AGp (2,9)
EJ-04	AGp (1,0)	EJ-28	19,4	EJ-52	AG
EJ-05	7,5	EJ-29	nd	EJ-53	AG
EJ-06	0,7	EJ-30	41 % @ 5 µM	EJ-54	5,9
EJ-07	AG	EJ-31	48,8	EJ-55	12,3
EJ-08	AG	EJ-32	60,82225	EJ-56	0,1
EJ-09	AGp (73,8)	EJ-33	24,6	EJ-57	6,6
EJ-10	AGp (8,8)	EJ-34	AGp (30,2)	EJ-58	2,3
EJ-11	53,1	EJ-35	78,4	EJ-59	AGp (1,1)
EJ-12	1,1	EJ-36	AG	EJ-60	AGp (3,2)
EJ-13	5,2	EJ-37	46 % @ 5 µM	EJ-61	nd
EJ-14	0,7	EJ-38	52,6	EJ-62	nd
EJ-15	0,4	EJ-39	17,6	EJ-63	nd
EJ-16	41,9	EJ-40	43,6	EJ-64	nd
EJ-17	0,7	EJ-41	27,5	EJ-65	nd
EJ-18	96,7	EJ-42	103,4	EJ-66	nd
EJ-19	13,8	EJ-43	29,8	EJ-67	nd
EJ-20	0,3	EJ-44	29,9	EJ-68	nd
EJ-21	se	EJ-45	9,1	EJ-69	nd
EJ-22	se	EJ-46	55 % @ 5 µM	EJ-70	nd
EJ-23	4,7	EJ-47	33,3	EJ-71	nd
EJ-24	2,35	EJ-48	31 % @ 5 µM		

REIVINDICACIONES

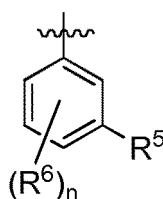
1. Un compuesto sustituido de fórmula general (I),



5 en la que

X representa O o S;
 Y representa O, S o N-CN;
 Z representa N(R^{3b}) o C(R^{4a}R^{4b});
 R¹ representa

10



en la que

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ representa F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄

15

y

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(=O), hidroxi-alquil C₁₋₄S(=O), alquil C₁₋₄S(=O)₂, hidroxi-alquil C₁₋₄S(=O)₂, H₂N, (alquil C₄)(H)N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N, (alquil C₁₋₄)₂N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂N, [(alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)N](alquilo C₁₋₄), [(alquil C₁₋₄)₂N](alquilo C₁₋₄), [(hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)N](alquilo C₁₋₄), H₂NC(=O), (alquil C₁₋₄)(H)NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NC(=O), (alquil C₁₋₄)₂NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NC(=O), (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NC(=O), H₂NS(=O)₂(alquil C₁₋₄)(H)NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(H)NS(=O)₂, (alquil C₁₋₄)₂NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)NS(=O)₂, (hidroxi-alquil C₁₋₄)₂NS(=O)₂, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alcoxi C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₇, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquil C₃₋₇)-alcoxi C₁₋₄,

20

25

en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₇ puede estar sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre H, F, Cl, Br, CN, OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄;

30

R² representa alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄;

35

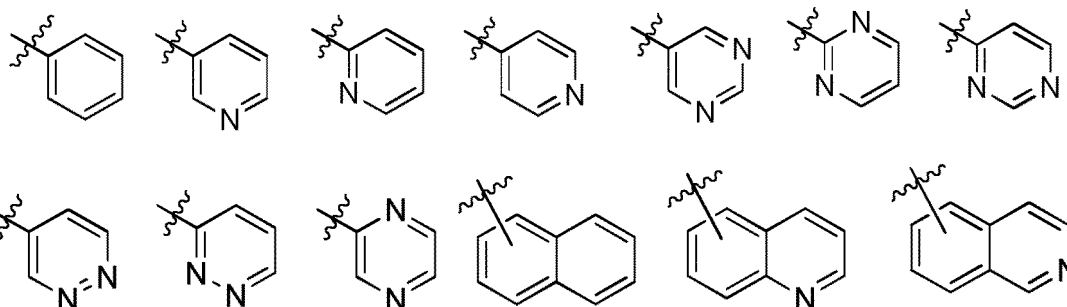
cada uno de R^{3a} y R^{3b} representa independientemente H, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

cada uno de R^{4a} y R^{4b} representa independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o

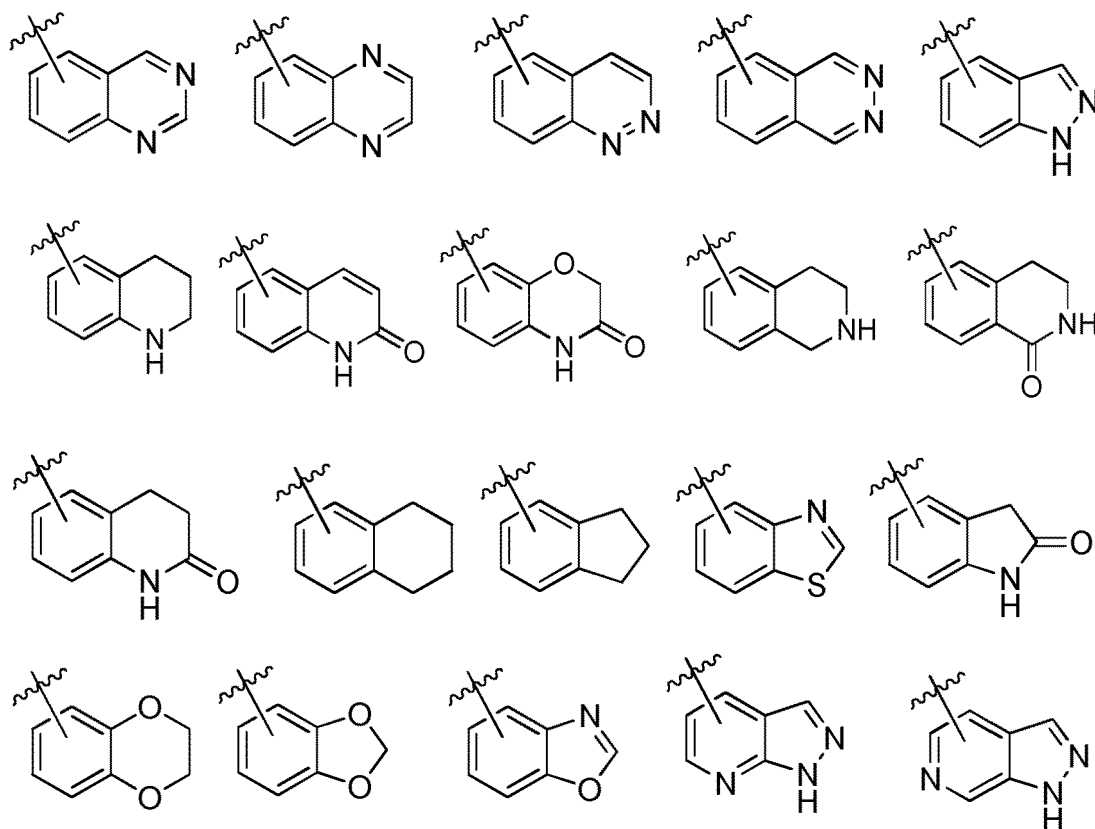
R^{4a} y R^{4b}, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo C₃₋₇;

y

Ar se selecciona entre

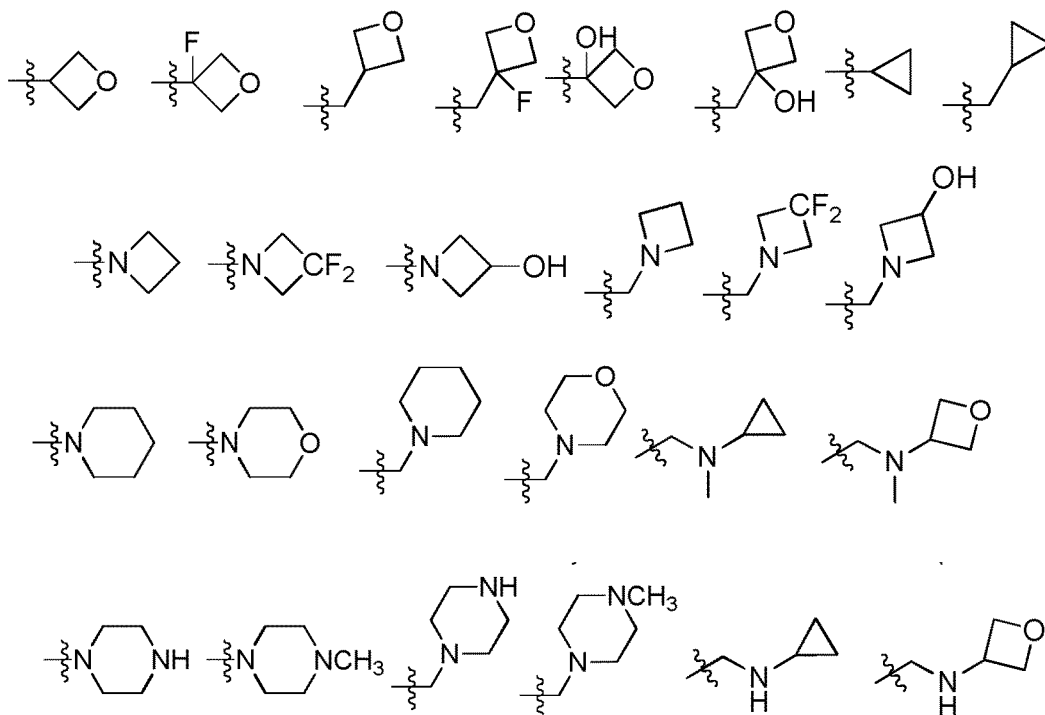


40



5 cada uno sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, en donde dicho sustituyente o sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, =O, OH, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, CH₂OCH₃, CH₂OCF₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OH, N(H)CH₂CH₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂N(H)CH₂CH₂OH, CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, CH₂CH₂S(=O)₂N(H)CH₃, CH₂N(H)S(=O)₂NH₂, CH₂N(H)S(=O)₂CH₃,

10



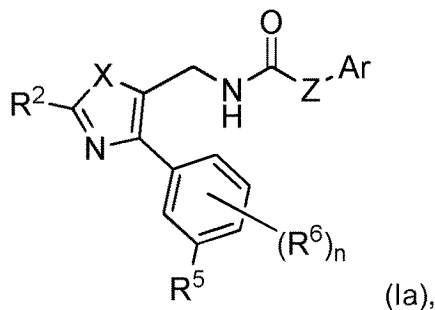
15 opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que Y representa O.
 3. El compuesto sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que R^{3a} representa H.
 4. El compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que

Z representa N(R^{3b}), en donde R^{3b} representa H; o
 Z representa C(R^{4a}R^{4b}),
 en donde R^{4a} representa CH₃ y R^{4b} representa H o
 en donde R^{4a} y R^{4b} representan cada uno H;
 preferiblemente Z representa N(R^{3b}), en donde R^{3b} representa H.

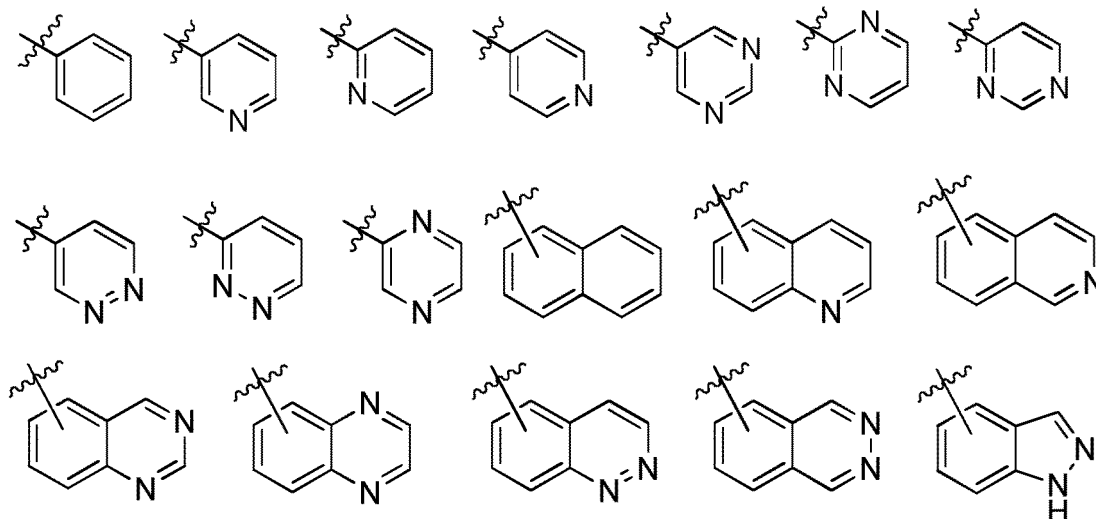
5. El compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R² representa CH₃, CFH₂, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o C(CH₃)₃, preferiblemente R² representa CF₃ o C(CH₃)₃.

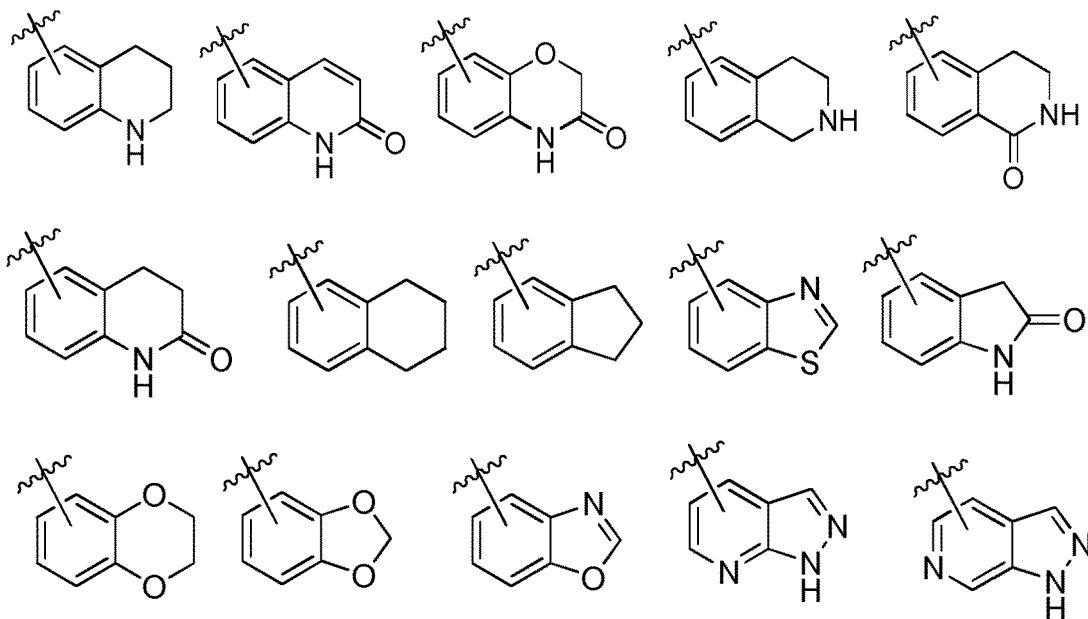
6. El compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ia)



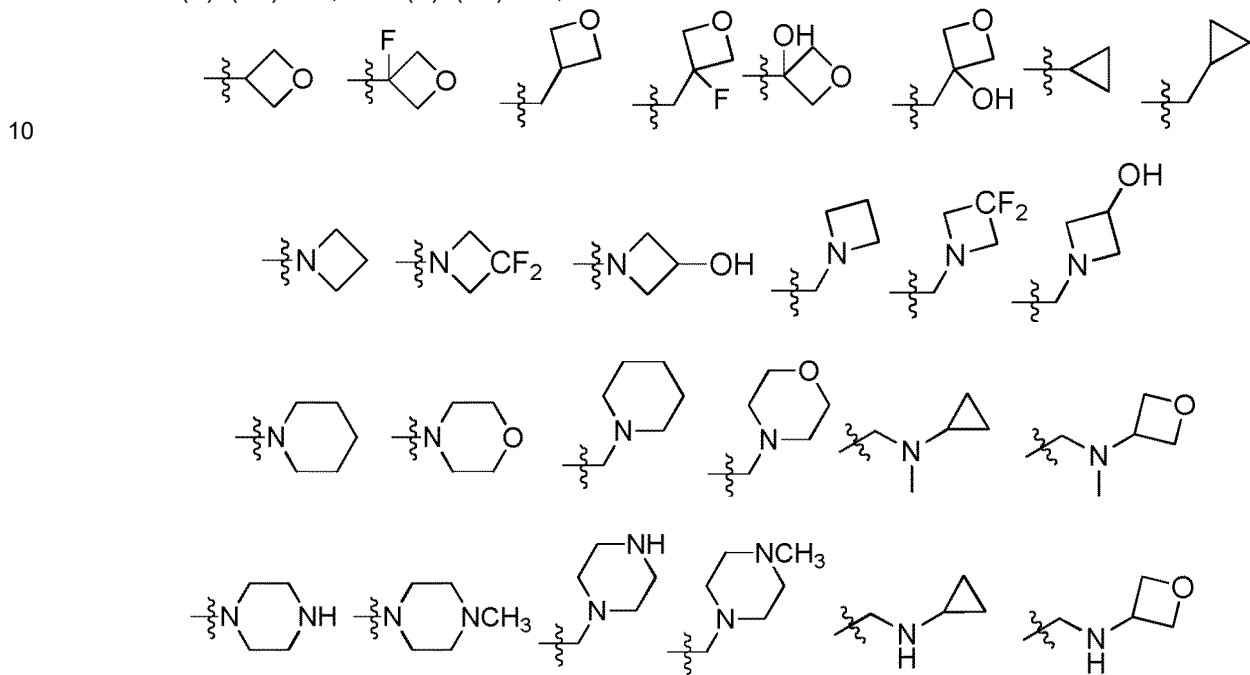
en la que

X representa O o S;
 Z representa N(R^{3b}) o C(R^{4a}R^{4b}); n es 0, 1 o 2;
 R² representa CH₃, CFH₂, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o C(CH₃)₃,
 R^{3b} representa independientemente H, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
 cada uno de R^{4a} y R^{4b} representa independientemente H, F, Cl o alquilo C₁₋₄;
 R⁵ representa F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ y
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₄, CF₃, hidroxi-alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, ciano-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄S(=O), alquil C₁₋₄S(=O)₂, H₂N, (alquil C₁₋₄)(H)N, (alquil C₁₋₄)₂N, H₂NC(=O), (alquil C₁₋₄)(H)NC(=O) y (alquil C₁₋₄)₂NC(=O); y
 Ar se selecciona entre





5 cada uno sin sustituir o mono o independientemente polisustituido con uno o más sustituyentes, en donde dicho sustituyente o sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, =O, OH, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, CH₂OCH₃, CH₂OCF₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OH, N(H)CH₂CH₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂N(H)CH₂CH₂OH, CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, CH₂CH₂S(=O)₂N(H)CH₃, CH₂N(H)S(=O)₂NH₂, CH₂N(H)S(=O)₂CH₃,

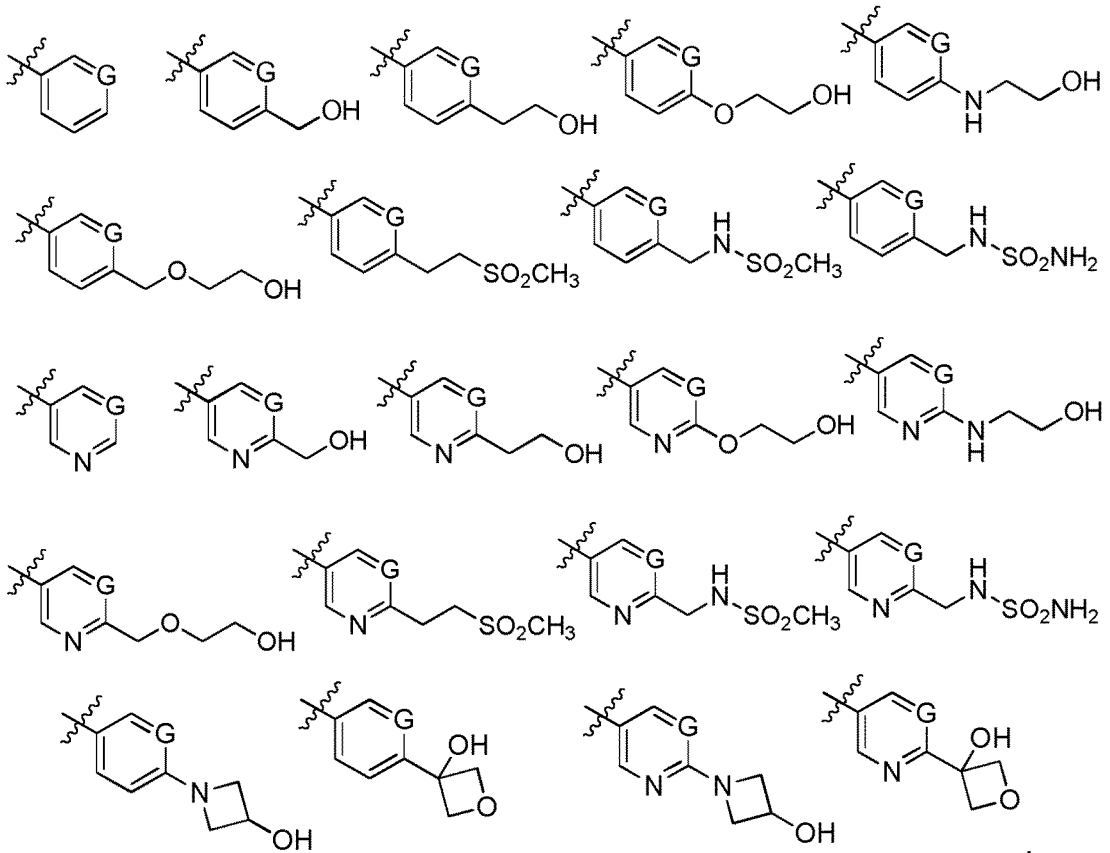


15 opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable o un solvato del mismo.

7. El compuesto sustituido de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que n es 0.

20 8. El compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R⁵ es F, Cl, CN, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂ o CH₂OCH₃.

9. El compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que Ar se selecciona entre



5 en donde G es CH o CF.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades y/o trastornos seleccionados del grupo que consiste en dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular.

15 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular.