

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 813**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2009 PCT/JP2009/054713**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09113600**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09721163 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2264009**

54 Título: **Compuesto de ácido piridilaminoacético**

30 Prioridad:

12.03.2008 JP 2008062926

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

04.07.2019

73 Titular/es:

**UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
1978-96, Oaza Kogushi
Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP**

72 Inventor/es:

**IWAMURA, RYO;
TANAKA, MASAYUKI;
KATSUBE, TETSUSHI;
SHIGETOMI, MANABU;
OKANARI, EIJI;
TOKUNAGA, YASUNORI y
FUJIWARA, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 718 813 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

Compuesto de ácido piridilaminoacético

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto de ácido piridilaminoacético novedosos, o su sal farmacológicamente aceptable, que es útil como agente farmacéutico. Más particularmente, el compuesto de ácido piridilaminoacético al que se refiere la presente invención tiene acción agonista de EP2 y, por lo tanto, es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades respiratorias tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviada como EPOC).

Técnica anterior

10 Se ha informado de que la prostaglandina E₂ (abreviada como PGE₂), que se administra por inhalación, inhibe las respuestas asmáticas de tipo intermedio y de tipo tardío en pacientes con asma (véase el documento que no es de patente 1). Además, se sabe que la PGE₂ actúa como agonista contra receptores tales como EP1, EP2, EP3 y EP4, y se ha sugerido que su acción agonista contra el receptor EP2, en particular, está íntimamente implicada con la acción broncodilatadora (véase el documento que no es de patente 2).

15 Los compuestos de sulfonamida, que tienen una estructura que se parece al compuesto de la presente invención, se ha descubierto previamente que tienen acción agonista de EP2 (véanse los documentos de patente 1 a 4). En particular, se ha informado de que el compuesto descrito como ejemplo 14e en el documento de patente 2 aumenta la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (abreviado como AMPc) debido a su acción agonista de EP2, y tiene una acción que acelera la curación de fracturas (véase el documento que no es de patente 3). Sin embargo,
20 no hay descripciones específicas respecto a la acción broncodilatadora basada en la acción agonista de EP2 de estos compuestos como se describe en los documentos de patente 1 a 4, y no hay divulgaciones específicas en ninguna de estas publicaciones respecto a un compuesto de sulfonamida al que se refiere la presente invención que tenga el ácido piridilaminoacético o su éster como estructura parcial.

Documento de patente 1: WO 98/28264A

25 Documento de patente 2: WO 99/19300A

Documento de patente 3: WO 2004/078169A

Documento de patente 4: WO 2008/015517A

Documento que no es de patente 1: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 159, 31 (1999)

30 Documento que no es de patente 2: American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 284, L599 (2003)

Documento que no es de patente 3: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100, 6736 (2003)

Divulgación de la invención

Problemas a resolver mediante la invención

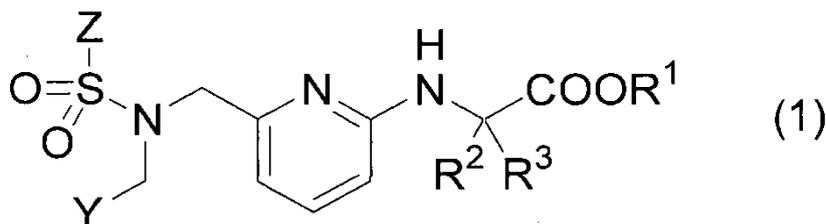
35 Como resultado de realizar una amplia investigación sobre diversos compuestos de sulfonamida con el objetivo de desarrollar un agente terapéutico o agentes profiláctico superior para enfermedades respiratorias, los autores de la presente invención descubrieron que un compuesto de ácido piridilaminoacético novedosos que tienen una estructura específica tiene acción broncodilatadora superior basada en la potente acción agonista de EP2, teniendo también al mismo tiempo propiedades superiores en términos de distribución tisular, biodisponibilidad (BA), efecto farmacológico de acción rápida, efecto farmacológico mantenido, solubilidad, estabilidad física, interacción de fármacos, toxicidad y similares, y es particularmente útil como agentes terapéutico y/o profiláctico (y preferiblemente un agente terapéutico) para enfermedades respiratorias tales como asma o EPOC, dando lugar de ese modo a completarse la presente invención.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de ácido piridilaminoacético novedoso, o su sal farmacológicamente aceptable, que tiene acción broncodilatadora superior basada en la potente acción agonista de EP2, y es particularmente útil como agente terapéutico y/o profiláctico (y preferiblemente un agente terapéutico) para enfermedades respiratorias tales como asma o EPOC.

Medio para resolver los problemas

El compuesto de ácido piridilaminoacético en la presente invención se refiere a un compuesto representado por la

siguiente fórmula (1):



en la que,

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, R² y R³ ambos representan átomos hidrógeno,

- 5 Y representa un grupo heteroaromático bicíclico, que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆ y un grupo alquiltio C₁-C₆, o un grupo -Q¹-Q² (en el que Q¹ representa un grupo arileno o un grupo heteroarileno de 5 a 6 miembros, y Q² representa un grupo aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆), y

Z representa un grupo aromático o un grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁-C₆,

- 15 y en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo hexilo,

R² y R³ ambos representan átomos de hidrógeno,

- 20 Y representa un grupo benzofuran-2-ilo, un grupo benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo bifenil-4-ilo, un grupo 4'-fluorobifenil-4-ilo, un grupo 4'-clorobifenil-4-ilo, un grupo 4-(pirazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-clorotiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-4-il)fenilo, un grupo 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(piridin-2-il)fenilo, un grupo 4-(piridazin-4-il)-fenilo, un grupo 4-(pirimidin-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenilo o un grupo 6-fenilpiridazin-3-ilo y

- 25 Z representa un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo piridin-2-ilo o un grupo piridin-3-ilo,

o su sal farmacológicamente aceptable.

Efectos de la invención

- 30 El compuesto de ácido piridilaminoacético representado por la fórmula (1) o su sal farmacológicamente aceptable de la presente invención demuestra acción broncodilatadora superior basada en la potente acción agonista de EP₂, y también tiene propiedades superiores en términos de distribución tisular, biodisponibilidad (BA), efecto farmacológico de acción rápida, efecto farmacológico mantenido, solubilidad, estabilidad física, interacción de fármacos, toxicidad y similares. Por tanto, la presente invención puede proporcionar un compuesto novedoso que tiene propiedades superiores como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades respiratorias (tales como asma, EPOC, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística e hipertensión pulmonar). Además, un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención también es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades para las que se cree que la acción agonista de EP₂ es útil (tales como dismenorrea, parto prematuro, enfermedades orgánicas isquémicas (incluyendo arterioesclerosis obliterante, enfermedad de Berger, enfermedad de Raynaud, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral y neuropatía diabética), enfermedades de los huesos, úlcera gástrica, hipertensión y glaucoma).

Mejor modo para realizar la invención

R¹, R², R³, Y y Z del compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (1) se definen en la reivindicación 1.

- 45 Un sustituyente mencionado en la presente invención también incluye cada átomo o cada anillo. Cuando hay un isómero óptico en el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención, dicho isómero también se incluye en el alcance de la presente invención, y cuando hay un tautómero de protones, dicho tautómero también se

incluye en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención se convierte fácilmente en una sal farmacológicamente aceptable tratándolo con un ácido. Los ejemplos de dicha sal incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o fosfato; o sales de ácido orgánico tales como acetato, trifluoroacetato, benzoato, malonato, succinato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluorometanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato o aspartato, preferiblemente hidrocloreto o trifluoroacetato.

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención se convierte fácilmente en una sal farmacológicamente aceptable tratándolo con una base cuando R^1 es un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de dicha sal incluyen, por ejemplo, sales de metales tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio o una sal de magnesio: sales inorgánicas tales como una sal de amonio; o sales orgánicas de amina tales como una sal de trietilamina o una sal de guanidina.

Además, el compuesto o su sal farmacológicamente aceptable representado por la fórmula (1) de la presente invención puede estar presentes como un hidrato o solvato, y también se incluyen en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención es

(3) un compuesto en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo hexilo,

(6) un compuesto en el que R^2 y R^3 ambos son átomos de hidrógeno,

(14) un compuesto en el que Y es un grupo benzofuran-2-ilo, un grupo benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo bifenil-4-ilo, un grupo 4'-fluorobifenil-4-ilo, un grupo 4'-clorobifenil-4-ilo, un grupo 4-(pirazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-cloro-tiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-4-il)fenilo, un grupo 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(piridin-2-il)fenilo, un grupo 4-(piridazin-4-il)fenilo, un grupo 4-(pirimidin-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)fenilo o un grupo 6-fenilpiridazin-3-ilo, y

(21) un compuesto en el que Z es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo piridin-2-ilo o un grupo piridin-3-ilo.

Además, un compuesto obtenido por selección arbitraria de R^1 del grupo (3), R^2 y R^3 del grupo (6), Y del grupo (14) y Z del grupo (21), o por combinación arbitraria de los mismos está dentro del alcance de los compuestos reivindicados.

Los ejemplos de dicho compuesto incluyen:

(26) un compuesto en el que

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo hexilo,

R^2 y R^3 ambos son átomos de hidrógeno,

Y es un grupo benzofuran-2-ilo, un grupo benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo bifenil-4-ilo, un grupo 4'-fluorobifenil-4-ilo, un grupo 4'-clorobifenil-4-ilo, un grupo 4-(pirazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-clorotiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-4-il)fenilo, un grupo 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(piridin-2-il)fenilo, un grupo 4-(piridazin-4-il)fenilo, un grupo 4-(pirimidin-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenilo o un grupo 6-fenilpiridazin-3-ilo,

Z es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo piridin-2-ilo o un grupo piridin-3-ilo; y

(27) un compuesto en el que un compuesto de ácido piridilaminoacético es:

ácido {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,

ácido {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,

ácido {6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,

ácido {6-[(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-ilamino}acético,

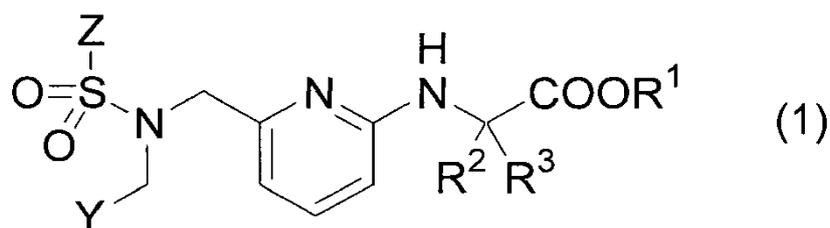
- ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
 ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
 ácido {6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 ácido {6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 5 ácido {6-[(4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 ácido {6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 (6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo,
 (6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de etilo,
 10 ácido {6-[(4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)bencil]aminometil]-piridin-2-ilamino}acético,
 ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-4-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 15 ácido {6-[[4-(piridin-2-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[[4-(piridazin-4-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(pirimidin-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,
 ácido {6-[[4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)bencil](4-fluorobencenosulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
 ácido {6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 20 (6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de hexilo,
 ácido {6-[[4-(5-clorotiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 ácido {6-[[4-(5-metiltiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 ácido {6-[[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
 ácido {6-[(piridin-3-ilsulfonil)[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético,
 25 (6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de etilo o
 (6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo.

Además, la presente invención también proporciona:

30 (28) una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo el compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (1), un compuesto de ácido piridilaminoacético de acuerdo con (26) o (27), o su sal farmacológicamente aceptable; y

(29) una composición farmacéutica de acuerdo con (28) para la prevención o tratamiento de enfermedades respiratorias.

Los compuestos de la tabla 1 pueden ejemplificarse específicamente para compuestos preferidos representados por la fórmula (1) en la presente invención.



[Tabla 1] (*: compuestos de acuerdo con la presente invención)

Compuestos

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1*	H	H	H	Bfu-2-ilo	Ph
2*	H	H	H	Bfu-2-ilo	2-F-Ph
3*	H	H	H	Bfu-2-ilo	3-F-Ph
4*	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-F-Ph
5	H	H	H	Bfu-2-ilo	3,4-diF-Ph
6	H	H	H	Bfu-2-ilo	3,5-diF-Ph
7*	H	H	H	Bfu-2-ilo	2-Cl-Ph
8*	H	H	H	Bfu-2-ilo	3-Cl-Ph
9*	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-Cl-Ph
10*	H	H	H	Bfu-2-ilo	2,6-diCl-Ph
11	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-Cl-3-F-Ph
12	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-Me-Ph
13	H	H	H	Bfu-2-ilo	3-F-4-Me-Ph
14	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-Et-Ph
15	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-Et-3-F-Ph
16	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-CF ₃ -Ph
17	H	H	H	Bfu-2-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
18*	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-OMe-Ph
19	H	H	H	Bfu-2-ilo	3-F-4-OMe-Ph
20	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
21	H	H	H	Bfu-2-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
22	H	H	H	Bfu-2-ilo	Th-2-ilo
23	H	H	H	Bfu-2-ilo	Th-3-ilo
24*	H	H	H	Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
25	H	H	H	Bfu-2-ilo	5-F-Py-2-ilo
26	H	H	H	Bfu-2-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
27	H	H	H	Bfu-2-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
28*	H	H	H	Bfu-2-ilo	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
29	H	H	H	Bfu-2-ilo	6-F-Py-3-ilo
30	H	H	H	Bfu-2-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
31	H	H	H	Bfu-2-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
32	H	H	H	Bfu-2-ilo	Py-4-ilo
33	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	Ph
34	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	2-F-Ph
35	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	3-F-Ph
36	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
37	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	2-Cl-Ph
38	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	3-Cl-Ph
39	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	4-Cl-Ph
40	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	2,6-diCl-Ph
41	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	4-OMe-Ph
42	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
43	H	H	H	6-F-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
44	H	H	H	5,6-diF-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
45	H	H	H	5,6-diF-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
46	H	H	H	5,6-diF-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
47	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	Ph
48	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	2-F-Ph
49	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	3-F-Ph
50	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
51	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	2-Cl-Ph
52	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	3-Cl-Ph
53	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	4-Cl-Ph
54	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	2,6-diCl-Ph
55	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	4-OMe-Ph
56	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
57	H	H	H	6-Cl-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
58	H	H	H	6-Cl-5-F-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
59	H	H	H	6-Cl-5-F-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
60	H	H	H	6-Cl-5-F-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
61	H	H	H	6-Me-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
62	H	H	H	6-Me-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
63	H	H	H	6-Me-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
64	H	H	H	5-F-6-Me-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
65	H	H	H	5-F-6-Me-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
66	H	H	H	5-F-6-Me-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
67	H	H	H	6-Et-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
68	H	H	H	6-Et-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
69	H	H	H	6-Et-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
70	H	H	H	6-Et-5-F-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
71	H	H	H	6-Et-5-F-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
72	H	H	H	6-Et-5-F-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
73	H	H	H	6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	4-F-Ph
74	H	H	H	6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
75	H	H	H	6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
76	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	4-F-Ph
77	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
78	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
79	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	Ph
80	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	2-F-Ph
81	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	3-F-Ph
82	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
83	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	2-Cl-Ph
84	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	3-Cl-Ph
85	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	4-Cl-Ph
86	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	2,6-diCl-Ph
87	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	4-OMe-Ph
88	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
89	H	H	H	6-OMe-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
90	H	H	H	5-F-6-OMe-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
91	H	H	H	5-F-6-OMe-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
92	H	H	H	5-F-6-OMe-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
93	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bfu-2-ilo	4-F-Ph
94	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
95	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
96	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
97	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
98	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
99	H	H	H	6-SMe-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
100	H	H	H	6-SMe-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
101	H	H	H	6-SMe-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
102	H	H	H	5-F-6-SMe-Bfu-2-ilo	4-F-Ph
103	H	H	H	5-F-6-SMe-Bfu-2-ilo	Py-2-ilo
104	H	H	H	5-F-6-SMe-Bfu-2-ilo	Py-3-ilo
105*	H	H	H	Bth-2-ilo	Ph
106*	H	H	H	Bth-2-ilo	2-F-Ph
107*	H	H	H	Bth-2-ilo	3-F-Ph
108*	H	H	H	Bth-2-ilo	4-F-Ph
109	H	H	H	Bth-2-ilo	3,4-diF-Ph
110	H	H	H	Bth-2-ilo	3,5-diF-Ph
111*	H	H	H	Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
112*	H	H	H	Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
113*	H	H	H	Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
114*	H	H	H	Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
115	H	H	H	Bth-2-ilo	4-Cl-3-F-Ph
116	H	H	H	Bth-2-ilo	4-Me-Ph
117	H	H	H	Bth-2-ilo	3-F-4-Me-Ph
118	H	H	H	Bth-2-ilo	4-Et-Ph
119	H	H	H	Bth-2-ilo	4-Et-3-F-Ph
120	H	H	H	Bth-2-ilo	4-CF ₃ -Ph
121	H	H	H	Bth-2-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
122*	H	H	H	Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
123	H	H	H	Bth-2-ilo	3-F-4-OMe-Ph
124	H	H	H	Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
125	H	H	H	Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
126	H	H	H	Bth-2-ilo	Th-2-ilo
127	H	H	H	Bth-2-ilo	Th-3-ilo
128*	H	H	H	Bth-2-ilo	Py-2-ilo
129	H	H	H	Bth-2-ilo	5-F-Py-2-ilo
130	H	H	H	Bth-2-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
131	H	H	H	Bth-2-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
132*	H	H	H	Bth-2-ilo	Py-3-ilo
133	H	H	H	Bth-2-ilo	6-F-Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
134	H	H	H	Bth-2-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
135	H	H	H	Bth-2-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
136	H	H	H	Bth-2-ilo	Py-4-ilo
137	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	Ph
138	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	2-F-Ph
139	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	3-F-Ph
140	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	4-F-Ph
141	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
142	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
143	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
144	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
145	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
146	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
147	H	H	H	6-F-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
148	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	Ph
149	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	2-F-Ph
150	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	3-F-Ph
151	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	4-F-Ph
152	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
153	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
154	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
155	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
156	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
157	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
158	H	H	H	5,6-diF-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
159*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Ph
160*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	2-F-Ph
161*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3-F-Ph
162*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-F-Ph
163	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3,4-diF-Ph
164	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3,5-diF-Ph
165*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
166*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
167*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
168*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
169	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-Cl-3-F-Ph
170	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-Me-Ph
171	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3-F-4-Me-Ph
172	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-Et-Ph
173	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-Et-3-F-Ph
174	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-CF ₃ -Ph
175	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
176*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
177	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	3-F-4-OMe-Ph
178	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
179	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
180	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Th-2-ilo
181	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Th-3-ilo
182*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
183	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	5-F-Py-2-ilo
184	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
185	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
186*	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
187	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	6-F-Py-3-ilo
188	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
189	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
190	H	H	H	6-Cl-Bth-2-ilo	Py-4-ilo
191	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	Ph
192	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	2-F-Ph
193	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	3-F-Ph
194	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	4-F-Ph
195	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
196	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
197	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
198	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
199	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
200	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
201	H	H	H	6-Cl-5-F-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
202	H	H	H	6-Br-Bth-2-ilo	4-F-Ph
203	H	H	H	6-Br-Bth-2-ilo	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
204	H	H	H	6-Br-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
205	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	Ph
206	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	2-F-Ph
207	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	3-F-Ph
208	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	4-F-Ph
209	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
210	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
211	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
212	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
213	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
214	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
215	H	H	H	6-Me-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
216	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	Ph
217	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	2-F-Ph
218	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	3-F-Ph
219	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	4-F-Ph
220	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
221	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
222	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
223	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
224	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
225	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
226	H	H	H	5-F-6-Me-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
227	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	Ph
228	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	2-F-Ph
229	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	3-F-Ph
230	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	4-F-Ph
231	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
232	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
233	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
234	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
235	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
236	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
237	H	H	H	6-Et-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
238	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
239	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	2-F-Ph
240	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	3-F-Ph
241	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	4-F-Ph
242	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
243	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
244	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
245	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
246	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
247	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
248	H	H	H	6-Et-5-F-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
249	H	H	H	6-Pr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
250	H	H	H	6-Pr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
251	H	H	H	6-Pr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
252	H	H	H	6-iPr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
253	H	H	H	6-iPr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
254	H	H	H	6-iPr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
255	H	H	H	6-tBu-Bth-2-ilo	4-F-Ph
256	H	H	H	6-tBu-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
257	H	H	H	6-tBu-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
258	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Ph
259	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2-F-Ph
260	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	3-F-Ph
261	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
262	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
263	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
264	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
265	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
266	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
267	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
268	H	H	H	6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
269	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Ph
270	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2-F-Ph
271	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	3-F-Ph
272	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
273	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2-Cl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
274	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
275	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
276	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
277	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
278	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
279	H	H	H	5-F-6-CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
280	H	H	H	6-CHF ₂ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
281	H	H	H	6-CHF ₂ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
282	H	H	H	6-CHF ₂ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
283	H	H	H	6-CCl ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
284	H	H	H	6-CCl ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
285	H	H	H	6-CCl ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
286	H	H	H	6-CHCl ₂ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
287	H	H	H	6-CHCl ₂ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
288	H	H	H	6-CHCl ₂ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
289	H	H	H	6-CH ₂ CF ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
290	H	H	H	6-CH ₂ CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
291	H	H	H	6-CH ₂ CF ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
292	H	H	H	6-CH ₂ CCl ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
293	H	H	H	6-CH ₂ CCl ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
294	H	H	H	6-CH ₂ CCl ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
295*	Me	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
296*	Me	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
297*	Me	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
298*	Et	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
299*	Et	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
300*	Et	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
301	Me	Me	Me	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
302	Et	Me	Me	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
303	H	Me	Me	6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
304	H	Me	Me	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
305	H	Me	Me	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
306	H	Me	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
307	H	Me	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
308	H	Me	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
309*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Ph
310*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	2-F-Ph
311*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3-F-Ph
312*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
313	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3,4-diF-Ph
314	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3,5-diF-Ph
315	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3,4,5-triF-Ph
316*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
317*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
318*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
319*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
320	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Cl-3-F-Ph
321	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Cl-3,5-diF-Ph
322	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Br-Ph
323	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Me-Ph
324	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3-F-4-Me-Ph
325	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Et-Ph
326	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Et-3-F-Ph
327	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-Pr-Ph
328	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-iPr-Ph
329	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-tBu-Ph
330	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CF ₃ -Ph
331	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
332	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CHF ₂ -Ph
333	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CCl ₃ -Ph
334	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CHCl ₂ -Ph
335	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CH ₂ CF ₃ -Ph
336	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-CH ₂ CCl ₃ -Ph
337*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
338	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	3-F-4-OMe-Ph
339	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OEt-Ph
340	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OPr-Ph
341	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OiPr-Ph
342	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OtBu-Ph
343	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OCF ₃ -Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
344	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
345	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
346	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OCCL ₃ -Ph
347	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	4-OCHCl ₂ -Ph
348	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Th-2-ilo
349	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Th-3-ilo
350	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-Cl-Th-2-ilo
351	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	1-Me-1H-Imz-4-ilo
352	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Thz-2-ilo
353*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
354	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-F-Py-2-ilo
355	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
356	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-Me-Py-2-ilo
357	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-Et-Py-2-ilo
358	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-CF ₃ -Py-2-ilo
359	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
360	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	5-OCHF ₂ -Py-2-ilo
361*	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
362	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-F-Py-3-ilo
363	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
364	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-Me-Py-3-ilo
365	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-Et-Py-3-ilo
366	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-CF ₃ -Py-3-ilo
367	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
368	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	6-OCHF ₂ -Py-3-ilo
369	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Py-4-ilo
370	H	H	H	6-OMe-Bth-2-ilo	Pym-2-ilo
371	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	Ph
372	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	2-F-Ph
373	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	3-F-Ph
374	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
375	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
376	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
377	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
378	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
379	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
380	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
381	H	H	H	5-F-6-OMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
382	H	H	H	6-OEt-Bth-2-ilo	4-F-Ph
383	H	H	H	6-OEt-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
384	H	H	H	6-OEt-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
385	H	H	H	6-OPr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
386	H	H	H	6-OPr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
387	H	H	H	6-OPr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
388	H	H	H	6-OiPr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
389	H	H	H	6-OiPr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
390	H	H	H	6-OiPr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
391	H	H	H	6-OtBu-Bth-2-ilo	4-F-Ph
392	H	H	H	6-OtBu-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
393	H	H	H	6-OtBu-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
394	H	H	H	6-OCF ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
395	H	H	H	6-OCF ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
396	H	H	H	6-OCF ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
397	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	Ph
398	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	2-F-Ph
399	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	3-F-Ph
400	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
401	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
402	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
403	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
404	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
405	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
406	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
407	H	H	H	6-OCHF ₂ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
408	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	Ph
409	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	2-F-Ph
410	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	3-F-Ph
411	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	4-F-Ph
412	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
413	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
414	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
415	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
416	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
417	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
418	H	H	H	6-OCHF ₂ -5-F-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
419	H	H	H	6-OCCL ₃ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
420	H	H	H	6-OCCL ₃ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
421	H	H	H	6-OCCL ₃ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
422	H	H	H	6-OCHCl ₂ -Bth-2-ilo	4-F-Ph
423	H	H	H	6-OCHCl ₂ -Bth-2-ilo	Py-2-ilo
424	H	H	H	6-OCHCl ₂ -Bth-2-ilo	Py-3-ilo
425	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	Ph
426	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	2-F-Ph
427	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	3-F-Ph
428	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
429	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
430	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
431	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
432	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
433	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
434	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
435	H	H	H	6-SMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
436	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	Ph
437	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	2-F-Ph
438	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	3-F-Ph
439	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	4-F-Ph
440	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	2-Cl-Ph
441	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	3-Cl-Ph
442	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	4-Cl-Ph
443	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	2,6-diCl-Ph
444	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	4-OMe-Ph
445	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
446	H	H	H	5-F-6-SMe-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
447	H	H	H	6-SEt-Bth-2-ilo	4-F-Ph
448	H	H	H	6-SEt-Bth-2-ilo	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
449	H	H	H	6-SEt-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
450	H	H	H	6-SPr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
451	H	H	H	6-SPr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
452	H	H	H	6-SPr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
453	H	H	H	6-SiPr-Bth-2-ilo	4-F-Ph
454	H	H	H	6-SiPr-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
455	H	H	H	6-SiPr-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
456	H	H	H	6-StBu-Bth-2-ilo	4-F-Ph
457	H	H	H	6-StBu-Bth-2-ilo	Py-2-ilo
458	H	H	H	6-StBu-Bth-2-ilo	Py-3-ilo
459	H	H	H	Boxz-2-ilo	4-F-Ph
460	H	H	H	Boxz-2-ilo	Py-2-ilo
461	H	H	H	Boxz-2-ilo	Py-3-ilo
462	H	H	H	6-Cl-Boxz-2-ilo	4-F-Ph
463	H	H	H	6-Cl-Boxz-2-ilo	Py-2-ilo
464	H	H	H	6-Cl-Boxz-2-ilo	Py-3-ilo
465	H	H	H	6-OMe-Boxz-2-ilo	4-F-Ph
466	H	H	H	6-OMe-Boxz-2-ilo	Py-2-ilo
467	H	H	H	6-OMe-Boxz-2-ilo	Py-3-ilo
468	H	H	H	Bthz-2-ilo	4-F-Ph
469	H	H	H	Bthz-2-ilo	Py-2-ilo
470	H	H	H	Bthz-2-ilo	Py-3-ilo
471	H	H	H	6-Cl-Bthz-2-ilo	4-F-Ph
472	H	H	H	6-Cl-Bthz-2-ilo	Py-2-ilo
473	H	H	H	6-Cl-Bthz-2-ilo	Py-3-ilo
474	H	H	H	6-OMe-Bthz-2-ilo	4-F-Ph
475	H	H	H	6-OMe-Bthz-2-ilo	Py-2-ilo
476	H	H	H	6-OMe-Bthz-2-ilo	Py-3-ilo
477	H	H	H	biPh-3-ilo	4-F-Ph
478	H	H	H	biPh-3-ilo	Py-2-ilo
479	H	H	H	biPh-3-ilo	Py-3-ilo
480*	Me	H	H	biPh-4-ilo	4-F-Ph
481*	Me	H	H	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
482*	Me	H	H	biPh-4-ilo	Py-3-ilo
483*	Et	H	H	biPh-4-ilo	4-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
484*	Et	H	H	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
485*	Et	H	H	biPh-4-ilo	Py-3-ilo
486	Me	Me	Me	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
487	Et	Me	Me	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
488	H	Me	Me	biPh-4-ilo	4-F-Ph
489	H	Me	Me	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
490	H	Me	Me	biPh-4-ilo	Py-3-ilo
491	H	Me	H	biPh-4-ilo	4-F-Ph
492	H	Me	H	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
493	H	Me	H	biPh-4-ilo	Py-3-ilo
494*	H	H	H	biPh-4-ilo	Ph
495*	H	H	H	biPh-4-ilo	2-F-Ph
496*	H	H	H	biPh-4-ilo	3-F-Ph
497*	H	H	H	biPh-4-ilo	4-F-Ph
498	H	H	H	biPh-4-ilo	3,4-diF-Ph
499	H	H	H	biPh-4-ilo	3,5-diF-Ph
500	H	H	H	biPh-4-ilo	3,4,5-triF-Ph
501*	H	H	H	biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
502*	H	H	H	biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
503*	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
504*	H	H	H	biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
505	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Cl-3-F-Ph
506	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Cl-3,5-diF-Ph
507	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Br-Ph
508	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Me-Ph
509	H	H	H	biPh-4-ilo	3-F-4-Me-Ph
510	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Et-Ph
511	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Et-3-F-Ph
512	H	H	H	biPh-4-ilo	4-Pr-Ph
513	H	H	H	biPh-4-ilo	4-iPr-Ph
514	H	H	H	biPh-4-ilo	4-tBu-Ph
515	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CF ₃ -Ph
516	H	H	H	biPh-4-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
517	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CHF ₂ -Ph
518	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CCl ₃ -Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
519	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CHCl ₂ -Ph
520	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CH ₂ CF ₃ -Ph
521	H	H	H	biPh-4-ilo	4-CH ₂ CCl ₃ -Ph
522*	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
523	H	H	H	biPh-4-ilo	3-F-4-OMe-Ph
524	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OEt-Ph
525	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OPr-Ph
526	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OiPr-Ph
527	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OtBu-Ph
528	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OCF ₃ -Ph
529	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
530	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
531	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OCCl ₃ -Ph
532	H	H	H	biPh-4-ilo	4-OCHCl ₂ -Ph
533	H	H	H	biPh-4-ilo	Th-2-ilo
534	H	H	H	biPh-4-ilo	Th-3-ilo
535	H	H	H	biPh-4-ilo	5-Cl-Th-2-ilo
536	H	H	H	biPh-4-ilo	1-Me-1H-Imz-4-ilo
537	H	H	H	biPh-4-ilo	Thz-2-ilo
538*	H	H	H	biPh-4-ilo	Py-2-ilo
539	H	H	H	biPh-4-ilo	5-F-Py-2-ilo
540	H	H	H	biPh-4-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
541	H	H	H	biPh-4-ilo	5-Me-Py-2-ilo
542	H	H	H	biPh-4-ilo	5-Et-Py-2-ilo
543	H	H	H	biPh-4-ilo	5-CF ₃ -Py-2-ilo
544	H	H	H	biPh-4-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
545	H	H	H	biPh-4-ilo	5-OCHF ₂ -Py-2-ilo
546*	H	H	H	biPh-4-ilo	Py-3-ilo
547	H	H	H	biPh-4-ilo	6-F-Py-3-ilo
548	H	H	H	biPh-4-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
549	H	H	H	biPh-4-ilo	6-Me-Py-3-ilo
550	H	H	H	biPh-4-ilo	6-Et-Py-3-ilo
551	H	H	H	biPh-4-ilo	6-CF ₃ -Py-3-ilo
552	H	H	H	biPh-4-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
553	H	H	H	biPh-4-ilo	6-OCHF ₂ -Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
554	H	H	H	biPh-4-ilo	Py-4-ilo
555	H	H	H	biPh-4-ilo	Pym-2-ilo
556	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	Ph
557	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	2-F-Ph
558	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	3-F-Ph
559	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	4-F-Ph
560	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
561	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
562	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
563	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
564	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
565	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
566	H	H	H	2'-F-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
567	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	Ph
568	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	2-F-Ph
569	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	3-F-Ph
570	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	4-F-Ph
571	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
572	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
573	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
574	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
575	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
576	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
577	H	H	H	3'-F-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
578*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Ph
579*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	2-F-Ph
580*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3-F-Ph
581*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-F-Ph
582	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3,4-diF-Ph
583	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3,5-diF-Ph
584*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
585*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
586*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
587*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
588	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-3-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
589	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-Me-Ph
590	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3-F-4-Me-Ph
591	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-Et-Ph
592	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-Et-3-F-Ph
593	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-CF ₃ -Ph
594	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
595*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
596	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	3-F-4-OMe-Ph
597	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
598	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
599	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Th-2-ilo
600	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Th-3-ilo
601*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
602	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	5-F-Py-2-ilo
603	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
604	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
605*	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
606	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	6-F-Py-3-ilo
607	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
608	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
609	H	H	H	4'-F-biPh-4-ilo	Py-4-ilo
610	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	Ph
611	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	2-F-Ph
612	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	3-F-Ph
613	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	4-F-Ph
614	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
615	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
616	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
617	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
618	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
619	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
620	H	H	H	2',4'-diF-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
621	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	Ph
622	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	2-F-Ph
623	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	3-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
624	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	4-F-Ph
625	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
626	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
627	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
628	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
629	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
630	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
631	H	H	H	3',4'-diF-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
632	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	Ph
633	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	2-F-Ph
634	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-Ph
635	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	4-F-Ph
636	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
637	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
638	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
639	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
640	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
641	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
642	H	H	H	2'-Cl-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
643	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	Ph
644	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	2-F-Ph
645	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-Ph
646	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	4-F-Ph
647	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
648	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
649	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
650	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
651	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
652	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
653	H	H	H	3'-Cl-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
654*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Ph
655*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	2-F-Ph
656*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-Ph
657*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-F-Ph
658	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3,4-diF-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
659	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3,5-diF-Ph
660*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
661*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
662*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
663*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
664	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-Cl-3-F-Ph
665	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-Me-Ph
666	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-4-Me-Ph
667	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-Et-Ph
668	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-Et-3-F-Ph
669	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-CF ₃ -Ph
670	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
671*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
672	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	3-F-4-OMe-Ph
673	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
674	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
675	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Th-2-ilo
676	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Th-3-ilo
677*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
678	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	5-F-Py-2-ilo
679	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
680	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
681*	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
682	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	6-F-Py-3-ilo
683	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
684	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
685	H	H	H	4'-Cl-biPh-4-ilo	Py-4-ilo
686	H	H	H	2',4'-diCl-biPh-4-ilo	4-F-Ph
687	H	H	H	2',4'-diCl-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
688	H	H	H	2',4'-diCl-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
689	H	H	H	3',4'-diCl-biPh-4-ilo	4-F-Ph
690	H	H	H	3',4'-diCl-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
691	H	H	H	3',4'-diCl-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
692	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	Ph
693	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	2-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
694	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	3-F-Ph
695	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	4-F-Ph
696	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
697	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
698	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
699	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
700	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
701	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
702	H	H	H	4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
703	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	Ph
704	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	2-F-Ph
705	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	3-F-Ph
706	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	4-F-Ph
707	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
708	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
709	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
710	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
711	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
712	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
713	H	H	H	4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
714	H	H	H	3'-Br-biPh-4-ilo	4-F-Ph
715	H	H	H	3'-Br-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
716	H	H	H	3'-Br-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
717	H	H	H	3'-OH-biPh-4-ilo	4-F-Ph
718	H	H	H	3'-OH-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
719	H	H	H	3'-OH-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
720	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	Ph
721	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	2-F-Ph
722	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	3-F-Ph
723	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	4-F-Ph
724	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
725	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
726	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
727	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
728	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
729	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
730	H	H	H	4'-OH-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
731	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	Ph
732	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	2-F-Ph
733	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	3-F-Ph
734	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	4-F-Ph
735	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
736	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
737	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
738	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
739	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
740	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
741	H	H	H	3'-Me-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
742	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	Ph
743	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	2-F-Ph
744	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	3-F-Ph
745	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	4-F-Ph
746	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
747	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
748	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
749	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
750	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
751	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
752	H	H	H	3'-Et-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
753	H	H	H	3'-Pr-biPh-4-ilo	4-F-Ph
754	H	H	H	3'-Pr-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
755	H	H	H	3'-Pr-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
756	H	H	H	3'-iPr-biPh-4-ilo	4-F-Ph
757	H	H	H	3'-iPr-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
758	H	H	H	3'-iPr-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
759	H	H	H	3'-tBu-biPh-4-ilo	4-F-Ph
760	H	H	H	3'-tBu-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
761	H	H	H	3'-tBu-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
762	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	Ph
763	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	2-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
764	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	3-F-Ph
765	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
766	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
767	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
768	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
769	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
770	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
771	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
772	H	H	H	3'-CF ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
773	H	H	H	3'-CHF ₂ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
774	H	H	H	3'-CHF ₂ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
775	H	H	H	3'-CHF ₂ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
776	H	H	H	3'-CCl ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
777	H	H	H	3'-CCl ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
778	H	H	H	3'-CCl ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
779	H	H	H	3'-CHCl ₂ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
780	H	H	H	3'-CHCl ₂ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
781	H	H	H	3'-CHCl ₂ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
782	H	H	H	3'-CH ₂ CF ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
783	H	H	H	3'-CH ₂ CF ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
784	H	H	H	3'-CH ₂ CF ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
785	H	H	H	3'-CH ₂ CCl ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
786	H	H	H	3'-CH ₂ CCl ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
787	H	H	H	3'-CH ₂ CCl ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
788	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	Ph
789	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	2-F-Ph
790	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	3-F-Ph
791	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	4-F-Ph
792	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
793	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
794	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
795	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
796	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
797	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
798	H	H	H	3'-OMe-biPh-4-ilo	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
799	H	H	H	3'-OEt-biPh-4-ilo	4-F-Ph
800	H	H	H	3'-OEt-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
801	H	H	H	3'-OEt-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
802	H	H	H	3'-OPr-biPh-4-ilo	4-F-Ph
803	H	H	H	3'-OPr-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
804	H	H	H	3'-OPr-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
805	H	H	H	3'-OiPr-biPh-4-ilo	4-F-Ph
806	H	H	H	3'-OiPr-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
807	H	H	H	3'-OiPr-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
808	H	H	H	3'-OtBu-biPh-4-ilo	4-F-Ph
809	H	H	H	3'-OtBu-biPh-4-ilo	Py-2-ilo
810	H	H	H	3'-OtBu-biPh-4-ilo	Py-3-ilo
811	H	H	H	3'-OCF ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
812	H	H	H	3'-OCF ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
813	H	H	H	3'-OCF ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
814	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	Ph
815	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	2-F-Ph
816	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	3-F-Ph
817	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
818	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	2-Cl-Ph
819	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	3-Cl-Ph
820	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	4-Cl-Ph
821	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	2,6-diCl-Ph
822	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	4-OMe-Ph
823	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
824	H	H	H	3'-OCHF ₂ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
825	H	H	H	3'-OCCL ₃ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
826	H	H	H	3'-OCCL ₃ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
827	H	H	H	3'-OCCL ₃ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
828	H	H	H	3'-OCHCl ₂ -biPh-4-ilo	4-F-Ph
829	H	H	H	3'-OCHCl ₂ -biPh-4-ilo	Py-2-ilo
830	H	H	H	3'-OCHCl ₂ -biPh-4-ilo	Py-3-ilo
831	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	Ph
832	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	2-F-Ph
833	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	3-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
834	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	4-F-Ph
835	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	2-Cl-Ph
836	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	3-Cl-Ph
837	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	4-Cl-Ph
838	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
839	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	4-OMe-Ph
840	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	Py-2-ilo
841	H	H	H	4-(Th-2-il)Ph	Py-3-ilo
842	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	Ph
843	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	2-F-Ph
844	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	3-F-Ph
845	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	4-F-Ph
846	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	2-Cl-Ph
847	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	3-Cl-Ph
848	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	4-Cl-Ph
849	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	2,6-diCl-Ph
850	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	4-OMe-Ph
851	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	Py-2-ilo
852	H	H	H	4-(Th-3-il)Ph	Py-3-ilo
853*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Ph
854*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	2-F-Ph
855*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3-F-Ph
856*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
857	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3,4-diF-Ph
858	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3,5-diF-Ph
859*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	2-Cl-Ph
860*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3-Cl-Ph
861*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-Cl-Ph
862*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	2,6-diCl-Ph
863	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
864	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-Me-Ph
865	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
866	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-Et-Ph
867	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
868	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-CF ₃ -Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
869	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
870*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-OMe-Ph
871	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
872	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
873	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
874	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Th-2-ilo
875	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Th-3-ilo
876*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
877	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
878	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
879	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
880*	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
881	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
882	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
883	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
884	H	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-4-ilo
885	H	H	H	4-(4-F-Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
886	H	H	H	4-(4-F-Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
887	H	H	H	4-(4-F-Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
888	H	H	H	4-(4-Cl-Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
889	H	H	H	4-(4-Cl-Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
890	H	H	H	4-(4-Cl-Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
891	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	Ph
892	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	2-F-Ph
893	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	3-F-Ph
894	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	4-F-Ph
895	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	2-Cl-Ph
896	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	3-Cl-Ph
897	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
898	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
899	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
900	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	Py-2-ilo
901	H	H	H	4-(Oxz-2-il)Ph	Py-3-ilo
902	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	Ph
903	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	2-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
904	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	3-F-Ph
905	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	4-F-Ph
906	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	2-Cl-Ph
907	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	3-Cl-Ph
908	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	4-Cl-Ph
909	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
910	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	4-OMe-Ph
911	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	Py-2-ilo
912	H	H	H	4-(Oxz-4-il)Ph	Py-3-ilo
913	Pr	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
914*	iPr	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
915	tBu	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
916*	Me	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
917*	Me	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
918*	Me	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
919*	Et	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
920*	Et	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
921*	Et	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
922	Me	Me	Me	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
923	Et	Me	Me	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
924	H	Et	Et	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
925	H	Pr	Pr	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
926	H	iPr	iPr	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
927	H	Me	Me	4-(Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
928	H	Me	Me	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
929	H	Me	Me	4-(Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
930	H	Me	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
931	H	Me	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
932	H	Me	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
933*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Ph
934*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	2-F-Ph
935*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
936*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
937	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3,4-diF-Ph
938	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3,5-diF-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
939	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3,4,5-triF-Ph
940*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	2-Cl-Ph
941*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3-Cl-Ph
942*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
943*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
944	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
945	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Cl-3,5-diF-Ph
946	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Br-Ph
947	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Me-Ph
948	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
949	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Et-Ph
950	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
951	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-Pr-Ph
952	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-iPr-Ph
953	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-tBu-Ph
954	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CF ₃ -Ph
955	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
956	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CHF ₂ -Ph
957	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CCl ₃ -Ph
958	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CHCl ₂ -Ph
959	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CH ₂ CF ₃ -Ph
960	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-CH ₂ CCl ₃ -Ph
961*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
962	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
963	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OEt-Ph
964	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OPr-Ph
965	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OiPr-Ph
966	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OtBu-Ph
967	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OCF ₃ -Ph
968	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
969	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
970	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OCCL ₃ -Ph
971	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	4-OCHCl ₂ -Ph
972	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Th-2-ilo
973	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Th-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
974	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-Cl-Th-2-ilo
975	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	1-Me-1H-Imz-4-ilo
976	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Thz-2-ilo
977*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
978	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
979	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
980	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-Me-Py-2-ilo
981	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-Et-Py-2-ilo
982	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-CF ₃ -Py-2-ilo
983	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
984	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	5-OCHF ₂ -Py-2-ilo
985*	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
986	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
987	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
988	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-Me-Py-3-ilo
989	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-Et-Py-3-ilo
990	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-CF ₃ -Py-3-ilo
991	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
992	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	6-OCHF ₂ -Py-3-ilo
993	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-4-ilo
994	H	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Pym-2-ilo
995	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	Ph
996	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	2-F-Ph
997	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
998	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
999	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	2-Cl-Ph
1000	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	3-Cl-Ph
1001	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1002	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1003	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1004	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1005	H	H	H	4-(4-F-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1006	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	Ph
1007	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	2-F-Ph
1008	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1009	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1010	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	2-Cl-Ph
1011	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	3-Cl-Ph
1012	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1013	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1014	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1015	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1016	H	H	H	4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1017	H	H	H	4-(4-Me-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1018	H	H	H	4-(4-Me-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1019	H	H	H	4-(4-Me-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1020	H	H	H	4-(4-Et-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1021	H	H	H	4-(4-Et-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1022	H	H	H	4-(4-Et-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1023*	H	H	H	4-(4-CF ₃ -Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1024*	H	H	H	4-(4-CF ₃ -Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1025*	H	H	H	4-(4-CF ₃ -Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1026	H	H	H	4-(4-OMe-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1027	H	H	H	4-(4-OMe-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1028	H	H	H	4-(4-OMe-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1029	H	H	H	4-(4-OCHF ₂ -Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1030	H	H	H	4-(4-OCHF ₂ -Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1031	H	H	H	4-(4-OCHF ₂ -Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1032*	Me	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1033*	Me	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1034*	Me	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1035*	Et	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1036*	Et	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1037*	Et	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1038	Me	Me	Me	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1039	Et	Me	Me	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1040	H	Me	Me	4-(Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1041	H	Me	Me	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1042	H	Me	Me	4-(Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1043	H	Me	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1044	H	Me	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1045	H	Me	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1046*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Ph
1047*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	2-F-Ph
1048*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3-F-Ph
1049*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1050	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3,4-diF-Ph
1051	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3,5-diF-Ph
1052	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3,4,5-triF-Ph
1053*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	2-Cl-Ph
1054*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3-Cl-Ph
1055*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Cl-Ph
1056*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1057	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
1058	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Cl-3,5-diF-Ph
1059	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Br-Ph
1060	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Me-Ph
1061	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
1062	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Et-Ph
1063	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
1064	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-Pr-Ph
1065	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-iPr-Ph
1066	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-tBu-Ph
1067	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CF ₃ -Ph
1068	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
1069	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CHF ₂ -Ph
1070	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CCl ₃ -Ph
1071	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CHCl ₂ -Ph
1072	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CH ₂ CF ₃ -Ph
1073	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-CH ₂ CCl ₃ -Ph
1074*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OMe-Ph
1075	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
1076	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OEt-Ph
1077	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OPr-Ph
1078	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OiPr-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1079	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OtBu-Ph
1080	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OCF ₃ -Ph
1081	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
1082	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
1083	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OCCl ₃ -Ph
1084	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	4-OCHCl ₂ -Ph
1085	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Th-2-ilo
1086	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Th-3-ilo
1087	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-Cl-Th-2-ilo
1088	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	1-Me-1H-Imz-4-ilo
1089	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Thz-2-ilo
1090*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1091	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
1092	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
1093	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-Me-Py-2-ilo
1094	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-Et-Py-2-ilo
1095	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-CF ₃ -Py-2-ilo
1096	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
1097	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	5-OCHF ₂ -Py-2-ilo
1098*	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1099	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
1100	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
1101	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-Me-Py-3-ilo
1102	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-Et-Py-3-ilo
1103	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1104	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
1105	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	6-OCHF ₂ -Py-3-ilo
1106	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Py-4-ilo
1107	H	H	H	4-(Thz-4-il)Ph	Pym-2-ilo
1108	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	Ph
1109	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	2-F-Ph
1110	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	3-F-Ph
1111	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1112	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	2-Cl-Ph
1113	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	3-Cl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1114	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	4-Cl-Ph
1115	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1116	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	4-OMe-Ph
1117	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1118	H	H	H	4-(2-F-Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1119	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	Ph
1120	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	2-F-Ph
1121	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	3-F-Ph
1122	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1123	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	2-Cl-Ph
1124	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	3-Cl-Ph
1125	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	4-Cl-Ph
1126	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1127	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	4-OMe-Ph
1128	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1129	H	H	H	4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1130	H	H	H	4-(2-Me-Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1131	H	H	H	4-(2-Me-Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1132	H	H	H	4-(2-Me-Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1133	H	H	H	4-(2-Et-Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1134	H	H	H	4-(2-Et-Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1135	H	H	H	4-(2-Et-Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1136	H	H	H	4-(2-CF ₃ -Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1137	H	H	H	4-(2-CF ₃ -Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1138	H	H	H	4-(2-CF ₃ -Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1139	H	H	H	4-(2-OMe-Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1140	H	H	H	4-(2-OMe-Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1141	H	H	H	4-(2-OMe-Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1142	H	H	H	4-(2-OCHF ₂ -Thz-4-il)Ph	4-F-Ph
1143	H	H	H	4-(2-OCHF ₂ -Thz-4-il)Ph	Py-2-ilo
1144	H	H	H	4-(2-OCHF ₂ -Thz-4-il)Ph	Py-3-ilo
1145	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	Ph
1146	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	2-F-Ph
1147	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	3-F-Ph
1148	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	4-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1149	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	2-Cl-Ph
1150	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	3-Cl-Ph
1151	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	4-Cl-Ph
1152	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1153	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	4-OMe-Ph
1154	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	Py-2-ilo
1155	H	H	H	4-(Thz-5-il)Ph	Py-3-ilo
1156*	H	H	H	4-(Py-2-il)Ph	4-F-Ph
1157*	H	H	H	4-(Py-2-il)Ph	Py-2-ilo
1158*	H	H	H	4-(Py-2-il)Ph	Py-3-ilo
1159	H	H	H	4-(Py-3-il)Ph	4-F-Ph
1160	H	H	H	4-(Py-3-il)Ph	Py-2-ilo
1161	H	H	H	4-(Py-3-il)Ph	Py-3-ilo
1162	H	H	H	4-(Py-4-il)Ph	4-F-Ph
1163	H	H	H	4-(Py-4-il)Ph	Py-2-ilo
1164	H	H	H	4-(Py-4-il)Ph	Py-3-ilo
1165	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	Ph
1166	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	2-F-Ph
1167	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	3-F-Ph
1168	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	4-F-Ph
1169	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	2-Cl-Ph
1170	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	3-Cl-Ph
1171	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	4-Cl-Ph
1172	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1173	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	4-OMe-Ph
1174	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	Py-2-ilo
1175	H	H	H	4-(Pyd-3-il)Ph	Py-3-ilo
1176*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Ph
1177*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	2-F-Ph
1178*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3-F-Ph
1179*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-F-Ph
1180	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3,4-diF-Ph
1181	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3,5-diF-Ph
1182*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	2-Cl-Ph
1183*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3-Cl-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1184*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-Cl-Ph
1185*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1186	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
1187	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-Me-Ph
1188	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
1189	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-Et-Ph
1190	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
1191	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-CF ₃ -Ph
1192	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
1193*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-OMe-Ph
1194	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
1195	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
1196	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
1197	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Th-2-ilo
1198	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Th-3-ilo
1199*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Py-2-ilo
1200	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
1201	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
1202	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
1203*	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Py-3-ilo
1204	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
1205	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
1206	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
1207	H	H	H	4-(Pyd-4-il)Ph	Py-4-ilo
1208*	Me	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1209*	Me	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1210*	Me	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1211*	Et	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1212*	Et	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1213*	Et	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1214	Me	Me	Me	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1215	Et	Me	Me	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1216	H	Me	Me	4-(Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1217	H	Me	Me	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1218	H	Me	Me	4-(Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1219	H	Me	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1220	H	Me	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1221	H	Me	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1222*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Ph
1223*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	2-F-Ph
1224*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3-F-Ph
1225*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1226	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3,4-diF-Ph
1227	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3,5-diF-Ph
1228	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3,4,5-triF-Ph
1229*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	2-Cl-Ph
1230*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3-Cl-Ph
1231*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1232*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1233	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
1234	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Cl-3,5-diF-Ph
1235	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Br-Ph
1236	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Me-Ph
1237	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
1238	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Et-Ph
1239	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
1240	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-Pr-Ph
1241	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-iPr-Ph
1242	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-tBu-Ph
1243	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CF ₃ -Ph
1244	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
1245	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CHF ₂ -Ph
1246	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CCl ₃ -Ph
1247	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CHCl ₂ -Ph
1248	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CH ₂ CF ₃ -Ph
1249	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-CH ₂ CCl ₃ -Ph
1250*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1251	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
1252	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OEt-Ph
1253	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OPr-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1254	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OiPr-Ph
1255	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OtBu-Ph
1256	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OCF ₃ -Ph
1257	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
1258	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
1259	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OCCl ₃ -Ph
1260	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	4-OCHCl ₂ -Ph
1261	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Th-2-ilo
1262	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Th-3-ilo
1263	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-Cl-Th-2-ilo
1264	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	1-Me-1H-Imz-4-ilo
1265	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Thz-2-ilo
1266*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1267	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
1268	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
1269	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-Me-Py-2-ilo
1270	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-Et-Py-2-ilo
1271	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-CF ₃ -Py-2-ilo
1272	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
1273	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	5-OCHF ₂ -Py-2-ilo
1274*	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1275	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
1276	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
1277	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-Me-Py-3-ilo
1278	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-Et-Py-3-ilo
1279	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-CF ₃ -Py-3-ilo
1280	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
1281	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	6-OCHF ₂ -Py-3-ilo
1282	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Py-4-ilo
1283	H	H	H	4-(Pym-2-il)Ph	Pym-2-ilo
1284	H	H	H	4-(5-F-Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1285	H	H	H	4-(5-F-Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1286	H	H	H	4-(5-F-Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1287	H	H	H	4-(5-Cl-Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1288	H	H	H	4-(5-Cl-Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1289	H	H	H	4-(5-Cl-Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1290	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	Ph
1291	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	2-F-Ph
1292	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	3-F-Ph
1293	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	4-F-Ph
1294	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	2-Cl-Ph
1295	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	3-Cl-Ph
1296	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1297	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1298	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1299	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	Py-2-ilo
1300	H	H	H	4-(5-OH-Pym-2-il)Ph	Py-3-ilo
1301	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	Ph
1302	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	2-F-Ph
1303	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	3-F-Ph
1304	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	4-F-Ph
1305	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	2-Cl-Ph
1306	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	3-Cl-Ph
1307	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	4-Cl-Ph
1308	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1309	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	4-OMe-Ph
1310	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	Py-2-ilo
1311	H	H	H	4-(Pym-4-il)Ph	Py-3-ilo
1312	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	Ph
1313	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	2-F-Ph
1314	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	3-F-Ph
1315	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	4-F-Ph
1316	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	2-Cl-Ph
1317	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	3-Cl-Ph
1318	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	4-Cl-Ph
1319	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1320	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	4-OMe-Ph
1321	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	Py-2-ilo
1322	H	H	H	4-(Pym-5-il)Ph	Py-3-ilo
1323*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1324*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	2-F-Ph
1325*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
1326*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1327	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3,4-diF-Ph
1328	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3,5-diF-Ph
1329*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	2-Cl-Ph
1330*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3-Cl-Ph
1331*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1332*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	2,6-diCl-Ph
1333	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-Cl-3-F-Ph
1334	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-Me-Ph
1335	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3-F-4-Me-Ph
1336	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-Et-Ph
1337	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-Et-3-F-Ph
1338	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-CF ₃ -Ph
1339	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3-F-4-CF ₃ -Ph
1340*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1341	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	3-F-4-OMe-Ph
1342	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -Ph
1343	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
1344	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Th-2-ilo
1345	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Th-3-ilo
1346*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1347	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	5-F-Py-2-ilo
1348	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	5-Cl-Py-2-ilo
1349	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	5-OMe-Py-2-ilo
1350*	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1351	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	6-F-Py-3-ilo
1352	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	6-Cl-Py-3-ilo
1353	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	6-OMe-Py-3-ilo
1354	H	H	H	4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph	Py-4-ilo
1355	H	H	H	4-(Pyr-1-il)Ph	4-F-Ph
1356	H	H	H	4-(Pyr-1-il)Ph	Py-2-ilo
1357	H	H	H	4-(Pyr-1-il)Ph	Py-3-ilo
1358	H	H	H	4-(Pip-1-il)Ph	4-F-Ph

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1359	H	H	H	4-(Pip-1-il)Ph	Py-2-ilo
1360	H	H	H	4-(Pip-1-il)Ph	Py-3-ilo
1361	H	H	H	5-Ph-Th-2-ilo	4-F-Ph
1362	H	H	H	5-Ph-Th-2-ilo	Py-2-ilo
1363	H	H	H	5-Ph-Th-2-ilo	Py-3-ilo
1364	H	H	H	5-(Thz-2-il)-Th-2-ilo	4-F-Ph
1365	H	H	H	5-(Thz-2-il)-Th-2-ilo	Py-2-ilo
1366	H	H	H	5-(Thz-2-il)-Th-2-ilo	Py-3-ilo
1367	H	H	H	5-(Thz-4-il)-Th-2-ilo	4-F-Ph
1368	H	H	H	5-(Thz-4-il)-Th-2-ilo	Py-2-ilo
1369	H	H	H	5-(Thz-4-il)-Th-2-ilo	Py-3-ilo
1370*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Ph
1371*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	2-F-Ph
1372*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3-F-Ph
1373*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-F-Ph
1374	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3,4-diF-Ph
1375	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3,5-diF-Ph
1376*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	2-Cl-Ph
1377*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3-Cl-Ph
1378*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-Cl-Ph
1379*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	2,6-diCl-Ph
1380	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-Cl-3-F-Ph
1381	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-Me-Ph
1382	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3-F-4-Me-Ph
1383	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-Et-Ph
1384	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-Et-3-F-Ph
1385	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-CF ₃ -Ph
1386	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3-F-4-CF ₃ -Ph
1387*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-OMe-Ph
1388	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	3-F-4-OMe-Ph
1389	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-OCHF ₂ -Ph
1390	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	4-OCHF ₂ -3-F-Ph
1391	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Th-2-ilo
1392	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Th-3-ilo
1393*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1394	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	5-F-Py-2-ilo
1395	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	5-Cl-Py-2-ilo
1396	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	5-OMe-Py-2-ilo
1397*	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Py-3-ilo
1398	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	6-F-Py-3-ilo
1399	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	6-Cl-Py-3-ilo
1400	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	6-OMe-Py-3-ilo
1401	H	H	H	6-Ph-Pyd-3-ilo	Py-4-ilo
1402	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	Ph
1403	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	2-F-Ph
1404	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	3-F-Ph
1405	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	4-F-Ph
1406	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	2-Cl-Ph
1407	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	3-Cl-Ph
1408	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	4-Cl-Ph
1409	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	2,6-diCl-Ph
1410	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	4-OMe-Ph
1411	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	Py-2-ilo
1412	H	H	H	6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo	Py-3-ilo
1413	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	Ph
1414	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	2-F-Ph
1415	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	3-F-Ph
1416	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	4-F-Ph
1417	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	2-Cl-Ph
1418	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	3-Cl-Ph
1419	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	4-Cl-Ph
1420	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	2,6-diCl-Ph
1421	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	4-OMe-Ph
1422	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	Py-2-ilo
1423	H	H	H	6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo	Py-3-ilo
1424	H	H	H	2-Ph-Pym-4-ilo	4-F-Ph
1425	H	H	H	2-Ph-Pym-4-ilo	Py-2-ilo
1426	H	H	H	2-Ph-Pym-4-ilo	Py-3-ilo
1427	H	H	H	2-(Thz-2-il)-Pym-4-ilo	4-F-Ph
1428	H	H	H	2-(Thz-2-il)-Pym-4-ilo	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1429	H	H	H	2-(Thz-2-il)-Pym-4-ilo	Py-3-ilo
1430	H	H	H	2-(Thz-4-il)-Pym-4-ilo	4-F-Ph
1431	H	H	H	2-(Thz-4-il)-Pym-4-ilo	Py-2-ilo
1432	H	H	H	2-(Thz-4-il)-Pym-4-ilo	Py-3-ilo
1433*	Hx	H	H	4-(Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1434*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	Ph
1435*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
1436*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1437*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1438*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1439*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1440*	H	H	H	4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1441*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	Ph
1442*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
1443*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1444*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1445*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1446*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1447*	H	H	H	4-(5-Me-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1448*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	Ph
1449*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	3-F-Ph
1450*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	4-F-Ph
1451*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	4-Cl-Ph
1452*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	4-OMe-Ph
1453*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	Py-2-ilo
1454*	H	H	H	4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph	Py-3-ilo
1455*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	Ph
1456*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	3-F-Ph
1457*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	4-F-Ph
1458*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	4-Cl-Ph
1459*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	4-OMe-Ph
1460*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1461*	H	H	H	4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1462*	Me	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1463*	Me	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo

ES 2 718 813 T3

N.º	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
1464*	Me	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1465*	Et	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1466*	Et	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1467*	Et	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1468	Pr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1469	Pr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1470	Pr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1471*	iPr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1472*	iPr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1473*	iPr	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1474	Bu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1475	Bu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1476	Bu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1477	iBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1478	iBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1479	iBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1480	sBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1481	sBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1482	sBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1483	tBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1484	tBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1485	tBu	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1486	Pn	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1487	Pn	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1488	Pn	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo
1489*	Hx	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	4-F-Ph
1490*	Hx	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-2-ilo
1491*	Hx	H	H	4-(Pyz-1-il)Ph	Py-3-ilo

Además, las abreviaturas en la tabla anterior representan los siguientes grupos.

H: átomo de hidrógeno,

Me: grupo metilo,

5 Et: grupo etilo,

Pr: grupo propilo,

iPr: grupo isopropilo,

- Bu: grupo butilo,
 iBu: grupo isobutilo,
 sBu: grupo sec-butilo,
 tBu: grupo terc-butilo,
- 5 Pn: grupo pentilo,
 Hx: grupo hexilo,
 Bfu-2-ilo: grupo benzofuran-2-ilo,
 6-F-Bfu-2-ilo: grupo 6-fluorobenzofuran-2-ilo,
 5,6-diF-Bfu-2-ilo: grupo 5,6-difluorobenzofuran-2-ilo,
- 10 6-Cl-Bfu-2-ilo: grupo 6-clorobenzofuran-2-ilo,
 6-Cl-5-F-Bfu-2-ilo: grupo 6-cloro-5-fluorobenzofuran-2-ilo,
 6-Me-Bfu-2-ilo: grupo 6-metilbenzofuran-2-ilo,
 5-F-6-Me-Bfu-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metilbenzofuran-2-ilo,
 6-Et-Bfu-2-ilo: grupo 6-etilbenzofuran-2-ilo,
- 15 6-Et-5-F-Bfu-2-ilo: grupo 6-etil-5-fluorobenzofuran-2-ilo,
 6-CF₃-Bfu-2-ilo: grupo 6-trifluorometilbenzofuran-2-ilo,
 5-F-6-CF₃-Bfu-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-trifluorometilbenzofuran-2-ilo,
 6-OMe-Bfu-2-ilo: grupo 6-metoxibenzofuran-2-ilo,
 5-F-6-OMe-Bfu-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metoxibenzofuran-2-ilo,
- 20 6-OCHF₂-Bfu-2-ilo: grupo 6-difluorometoxibenzofuran-2-ilo,
 6-OCHF₂-5-F-Bfu-2-ilo: grupo 6-difluorometoxi-5-fluorobenzofuran-2-ilo,
 6-SMe-Bfu-2-ilo: grupo 6-metiltiobenzofuran-2-ilo,
 5-F-6-SMe-Bfu-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metiltiobenzofuran-2-ilo,
 Bth-2-ilo: grupo benzo[b]tiofen-2-ilo,
- 25 6-F-Bth-2-ilo: grupo 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 5,6-diF-Bth-2-ilo: grupo 5,6-difluorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Cl-Bth-2-ilo: grupo 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Cl-5-F-Bth-2-ilo: grupo 6-cloro-5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Br-Bth-2-ilo: grupo 6-bromobenzo[b]tiofen-2-ilo,
- 30 6-Me-Bth-2-ilo: grupo 6-metilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 5-F-6-Me-Bth-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Et-Bth-2-ilo: grupo 6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Et-5-F-Bth-2-ilo: grupo 6-etil-5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-Pr-Bth-2-ilo: grupo 6-propilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
- 35 6-iPr-Bth-2-ilo: grupo 6-isopropilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-tBu-Bth-2-ilo: grupo 6-terc-butylbenzo[b]tiofen-2-ilo,

- 6-CF₃-Bth-2-ilo: grupo 6-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 5-F-6-CF₃-Bth-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-CHF₂-Bth-2-ilo: grupo 6-difluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-CCl₃-Bth-2-ilo: grupo 6-triclorometilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 5 6-CHCl₂-Bth-2-ilo: grupo 6-diclorometilbenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-CH₂CF₃-Bth-2-ilo: grupo 6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-CH₂CCl₃-Bth-2-ilo: grupo 6-(2,2,2-tricloroetil)benzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OMe-Bth-2-ilo: grupo 6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 5-F-6-OMe-Bth-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 10 6-OEt-Bth-2-ilo: grupo 6-etoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OPr-Bth-2-ilo: grupo 6-propoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OiPr-Bth-2-ilo: grupo 6-isopropoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OtBu-Bth-2-ilo: grupo 6-terc-butoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OCF₃-Bth-2-ilo: grupo 6-trifluorometoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 15 6-OCHF₂-Bth-2-ilo: grupo 6-difluorometoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OCHF₂-5-F-Bth-2-ilo: grupo 6-difluorometoxi-5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OCCL₃-Bth-2-ilo: grupo 6-triclorometoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-OCHCl₂-Bth-2-ilo: grupo 6-diclorometoxibenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-SMe-Bth-2-ilo: grupo 6-metiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 20 5-F-6-SMe-Bth-2-ilo: grupo 5-fluoro-6-metiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-SEt-Bth-2-ilo: grupo 6-etiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-SPr-Bth-2-ilo: grupo 6-propiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-SiPr-Bth-2-ilo: grupo 6-isopropiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 6-StBu-Bth-2-ilo: grupo 6-terc-butiltiobenzo[b]tiofen-2-ilo,
 25 Boxz-2-ilo: grupo benzoxazol-2-ilo,
 6-Cl-Boxz-2-ilo: grupo 6-clorobenzoxazol-2-ilo,
 6-OMe-Boxz-2-ilo: grupo 6-metoxibenzoxazol-2-ilo,
 Bthz-2-ilo: grupo benzotiazol-2-ilo,
 6-Cl-Bthz-2-ilo: grupo 6-clorobenzotiazol-2-ilo,
 30 6-OMe-Bthz-2-ilo: grupo 6-metoxibenzotiazol-2-ilo,
 biPh-3-ilo: grupo bifenil-3-ilo,
 biPh-4-ilo: grupo bifenil-4-ilo,
 2'-F-biPh-4-ilo: grupo 2'-fluorobifenil-4-ilo,
 3'-F-biPh-4-ilo: grupo 3'-fluorobifenil-4-ilo,
 35 4'-F-biPh-4-ilo: grupo 4'-fluorobifenil-4-ilo,
 2',4'-diF-biPh-4-ilo: grupo 2',4'-difluorobifenil-4-ilo,

- 3',4'-diF-biPh-4-ilo: grupo 3',4'-difluorobifenil-4-ilo,
 2'-Cl-biPh-4-ilo: grupo 2'-clorobifenil-4-ilo,
 3'-Cl-biPh-4-ilo: grupo 3'-clorobifenil-4-ilo,
 4'-Cl-biPh-4-ilo: grupo 4'-clorobifenil-4-ilo,
- 5 2',4'-diCl-biPh-4-ilo: grupo 2',4'-diclorobifenil-4-ilo,
 3',4'-diCl-biPh-4-ilo: grupo 3',4'-diclorobifenil-4-ilo,
 4'-Cl-2'-F-biPh-4-ilo: grupo 4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilo,
 4'-Cl-3'-F-biPh-4-ilo: grupo 4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-ilo,
 3'-Br-biPh-4-ilo: grupo 3'-bromobifenil-4-ilo,
- 10 3'-OH-biPh-4-ilo: grupo 3'-hidroxibifenil-4-ilo,
 4'-OH-biPh-4-ilo: grupo 4'-hidroxibifenil-4-ilo,
 3'-Me-biPh-4-ilo: grupo 3'-metilbifenil-4-ilo,
 3'-Et-biPh-4-ilo: grupo 3'-etilbifenil-4-ilo,
 3'-Pr-biPh-4-ilo: grupo 3'-propilbifenil-4-ilo,
- 15 3'-iPr-biPh-4-ilo: grupo 3'-isopropilbifenil-4-ilo,
 3'-tBu-biPh-4-ilo: grupo 3'-terc-butilbifenil-4-ilo,
 3'-CF₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-trifluorometilbifenil-4-ilo,
 3'-CHF₂-biPh-4-ilo: grupo 3'-difluorometilbifenil-4-ilo,
 3'-CCl₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-triclorometilbifenil-4-ilo,
- 20 3'-CHCl₂-biPh-4-ilo: grupo 3'-diclorometilbifenil-4-ilo,
 3'-CH₂CF₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-(2,2,2-trifluoroetil)bifenil-4-ilo,
 3'-CH₂CCl₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-(2,2,2-tricloroetil)bifenil-4-ilo,
 3'-OMe-biPh-4-ilo: grupo 3'-metoxibifenil-4-ilo,
 3'-OEt-biPh-4-ilo: grupo 3'-etoxibifenil-4-ilo,
- 25 3'-OPr-biPh-4-ilo: grupo 3'-propoxibifenil-4-ilo,
 3'-OiPr-biPh-4-ilo: grupo 3'-isopropoxibifenil-4-ilo,
 3'-OtBu-biPh-4-ilo: grupo 3'-terc-butoxibifenil-4-ilo,
 3'-OCF₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-trifluorometoxibifenil-4-ilo,
 3'-OCHF₂-biPh-4-ilo: grupo 3'-difluorometoxibifenil-4-ilo,
- 30 3'-OCCl₃-biPh-4-ilo: grupo 3'-triclorometoxibifenil-4-ilo,
 3'-OCHCl₂-biPh-4-ilo: grupo 3'-diclorometoxibifenil-4-ilo,
 4-(Th-2-il)Ph: grupo 4-(tiofen-2-il)fenilo,
 4-(Th-3-il)Ph: grupo 4-(tiofen-3-il)fenilo,
 4-(Pyz-1-il)Ph: grupo 4-(pirazol-1-il)fenilo,
- 35 4-(4-F-Pyz-1-il)Ph: grupo 4-(4-fluoropirazol-1-il)fenilo,
 4-(4-Cl-Pyz-1-il)Ph: grupo 4-(4-cloropirazol-1-il)fenilo,

- 4-(Oxz-2-il)Ph: grupo 4-(oxazol-2-il)fenilo,
 4-(Oxz-4-il)Ph: grupo 4-(oxazol-4-il)fenilo,
 4-(Thz-2-il)Ph: grupo 4-(tiazol-2-il)fenilo,
 4-(4-F-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-fluorotiazol-2-il)fenilo,
 5 4-(4-Cl-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-clorotiazol-2-il)fenilo,
 4-(5-Cl-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(5-clorotiazol-2-il)fenilo,
 4-(4-Me-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-metiltiazol-2-il)fenilo,
 4-(5-Me-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)fenilo,
 4-(4,5-diMe-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)fenilo,
 10 4-(4-Et-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-etiltiazol-2-il)fenilo,
 4-(4-CF₃-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)fenilo,
 4-(4-OMe-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-metoxitiazol-2-il)fenilo,
 4-(4-OCHF₂-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4-difluorometoxitiazol-2-il)fenilo,
 4-(Thz-4-il)Ph: grupo 4-(tiazol-4-il)fenilo,
 15 4-(2-F-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-fluorotiazol-4-il)fenilo,
 4-(2-Cl-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-clorotiazol-4-il)fenilo,
 4-(2-Me-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-metiltiazol-4-il)fenilo,
 4-(2-Et-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-etiltiazol-4-il)fenilo,
 4-(2-CF₃-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-trifluorometiltiazol-4-il)fenilo,
 20 4-(2-OMe-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-metoxitiazol-4-il)fenilo,
 4-(2-OCHF₂-Thz-4-il)Ph: grupo 4-(2-difluorometoxitiazol-4-il)fenilo,
 4-(Thz-5-il)Ph: grupo 4-(tiazol-5-il)fenilo,
 4-(1,2,4-Trz-1-il)Ph: grupo 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 4-(Py-2-il)Ph: grupo 4-(piridin-2-il)fenilo,
 4-(Py-3-il)Ph: grupo 4-(piridin-3-il)fenilo,
 25 4-(Py-4-il)Ph: grupo 4-(piridin-4-il)fenilo,
 4-(Pyd-3-il)Ph: grupo 4-(piridazin-3-il)fenilo,
 4-(Pyd-4-il)Ph: grupo 4-(piridazin-4-il)fenilo,
 4-(Pym-2-il)Ph: grupo 4-(pirimidin-2-il)fenilo,
 4-(5-F-Pym-2-il)Ph: grupo 4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenilo,
 30 4-(5-Cl-Pym-2-il)Ph: grupo 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo,
 4-(5-OH-Pym-2-il)Ph: grupo 4-(5-hidroxipirimidin-2-il)fenilo,
 4-(Pym-4-il)Ph: grupo 4-(pirimidin-4-il)fenilo,
 4-(Pym-5-il)Ph: grupo 4-(pirimidin-5-il)fenilo,
 4-(4,5-diH-Thz-2-il)Ph: grupo 4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenilo,
 35 4-(Pyr-1-il)Ph: grupo 4-(pirrolidin-1-il)fenilo,
 4-(Pip-1-il)Ph: grupo 4-(piperidin-1-il)fenilo,

- 5-Ph-Th-2-ilo: grupo 5-feniltiofen-2-ilo,
 5-(Thz-2-il)-Th-2-ilo: grupo 5-(tiazol-2-il)tiofen-2-ilo,
 5-(Thz-4-il)-Th-2-ilo: grupo 5-(tiazol-4-il)tiofen-2-ilo,
 6-Ph-Pyd-3-ilo: grupo 6-fenilpiridazin-3-ilo,
 5 6-(Thz-2-il)-Pyd-3-ilo: grupo 6-(tiazol-2-il)piridazin-3-ilo,
 6-(Thz-4-il)-Pyd-3-ilo: grupo 6-(tiazol-4-il)piridazin-3-ilo,
 2-Ph-Pym-4-ilo: grupo 2-fenilpirimidin-4-ilo,
 2-(Thz-2-il)-Pym-4-ilo: grupo 2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-ilo,
 2-(Thz-4-il)-Pym-4-ilo: grupo 2-(tiazol-4-il)pirimidin-4-ilo,
 10 Ph: grupo fenilo,
 2-F-Ph: grupo 2-fluorofenilo,
 3-F-Ph: grupo 3-fluorofenilo,
 4-F-Ph: grupo 4-fluorofenilo,
 3,4-diF-Ph: grupo 3,4-difluorofenilo,
 15 3,5-diF-Ph: grupo 3,5-difluorofenilo,
 3,4,5-triF-Ph: grupo 3,4,5-trifluorofenilo,
 2-Cl-Ph: grupo 2-clorofenilo,
 3-Cl-Ph: grupo 3-clorofenilo,
 4-Cl-Ph: grupo 4-clorofenilo,
 20 2,6-diCl-Ph: grupo 2,6-diclorofenilo,
 4-Cl-3-F-Ph: grupo 4-cloro-3-fluorofenilo,
 4-Cl-3,5-diF-Ph: grupo 4-cloro-3,5-difluorofenilo,
 4-Br-Ph: grupo 4-bromofenilo,
 4-Me-Ph: grupo 4-metilfenilo,
 25 3-F-4-Me-Ph: grupo 3-fluoro-4-metilfenilo,
 4-Et-Ph: grupo 4-etilfenilo,
 4-Et-3-F-Ph: grupo 4-etil-3-fluorofenilo,
 4-Pr-Ph: grupo 4-propilfenilo,
 4-iPr-Ph: grupo 4-isopropilfenilo,
 30 4-tBu-Ph: grupo 4-terc-butilfenilo,
 4-CF₃-Ph: grupo 4-trifluorometilfenilo,
 3-F-4-CF₃-Ph: grupo 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo,
 4-CHF₂-Ph: grupo 4-difluorometilfenilo,
 4-CCl₃-Ph: grupo 4-triclorometilfenilo,
 35 4-CHCl₂-Ph: grupo 4-diclorometilfenilo,
 4-CH₂CF₃-Ph: grupo 4-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo,

- 4-CH₂CCl₃-Ph: grupo 4-(2,2,2-tricloroetil)fenilo,
 4-OMe-Ph: grupo 4-metoxifenilo,
 3-F-4-OMe-Ph: grupo 3-fluoro-4-metoxifenilo,
 4-OEt-Ph: grupo 4-etoxifenilo,
 5 4-OPr-Ph: grupo 4-propoxifenilo,
 4-OiPr-Ph: grupo 4-isopropoxifenilo,
 4-OtBu-Ph: grupo 4-terc-butoxifenilo,
 4-OCF₃-Ph: grupo 4-trifluorometoxifenilo,
 4-OCHF₂-Ph: grupo 4-difluorometoxifenilo,
 10 4-OCHF₂-3-F-Ph: grupo 4-difluorometoxi-3-fluorofenilo,
 4-OCCL₃-Ph: grupo 4-triclorometoxifenilo,
 4-OCHCl₂-Ph: grupo 4-diclorometoxifenilo,
 Th-2-ilo: grupo tiofen-2-ilo,
 Th-3-ilo: grupo tiofen-3-ilo,
 15 5-Cl-Th-2-ilo: grupo 5-clorotiofen-2-ilo,
 1-Me-1H-lmz-4-ilo: grupo 1-metil-1H-imidazol-4-ilo,
 Thz-2-ilo: grupo tiazol-2-ilo,
 Py-2-ilo: grupo piridin-2-ilo,
 5-F-Py-2-ilo: grupo 5-fluoropiridin-2-ilo,
 20 5-Cl-Py-2-ilo: grupo 5-cloropiridin-2-ilo,
 5-Me-Py-2-ilo: grupo 5-metilpiridin-2-ilo,
 5-Et-Py-2-ilo: grupo 5-etilpiridin-2-ilo,
 5-CF₃-Py-2-ilo: grupo 5-trifluorometilpiridin-2-ilo,
 5-OMe-Py-2-ilo: grupo 5-metoxipiridin-2-ilo,
 25 5-OCHF₂-Py-2-ilo: grupo 5-difluorometoxipiridin-2-ilo,
 Py-3-ilo: grupo piridin-3-ilo,
 6-F-Py-3-ilo: grupo 6-fluoropiridin-3-ilo,
 6-Cl-Py-3-ilo: grupo 6-cloropiridin-3-ilo,
 6-Me-Py-3-ilo: grupo 6-metilpiridin-3-ilo,
 30 6-Et-Py-3-ilo: grupo 6-etilpiridin-3-ilo,
 6-CF₃-Py-3-ilo: grupo 6-trifluorometilpiridin-3-ilo,
 6-OMe-Py-3-ilo: grupo 6-metoxipiridin-3-ilo,
 6-OCHF₂-Py-3-ilo: grupo 6-difluorometoxipiridin-3-ilo,
 Py-4-ilo: grupo piridin-4-ilo o
 35 Pym-2-ilo: grupo pirimidin-2-ilo.

En la tabla anterior, un compuesto más preferido es el del compuesto n.º 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 18, 24, 28, 105, 106,

- 107, 108, 111, 112, 113, 114, 122, 128, 132, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 167, 168, 176, 182, 186, 309, 310, 311, 312, 316, 317, 318, 319, 337, 353, 361, 494, 495, 496, 497, 501, 502, 503, 504, 522, 538, 546, 578, 579, 580, 581, 584, 585, 586, 587, 595, 601, 605, 654, 655, 656, 657, 660, 661, 662, 663, 671, 677, 681, 853, 854, 855, 856, 859, 860, 861, 862, 870, 876, 880, 914, 917, 920, 933, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 961, 977, 985, 1024, 1046, 1047, 1048, 1049, 1053, 1054, 1055, 1056, 1074, 1090, 1098, 1158, 1176, 1177, 1178, 1179, 1182, 1183, 1184, 1185, 1193, 1199, 1203, 1222, 1223, 1224, 1225, 1229, 1230, 1231, 1232, 1250, 1266, 1274, 1323, 1324, 1325, 1326, 1329, 1330, 1331, 1332, 1340, 1346, 1350, 1370, 1371, 1372, 1373, 1376, 1377, 1378, 1379, 1387, 1393, 1397, 1433, 1436, 1439, 1440, 1443, 1446, 1447, 1450, 1453, 1454, 1457, 1460, 1461, 1464, 1467, 1473 o 1491,
- 5 un compuesto incluso más preferido es el del compuesto n.º 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 18, 24, 28, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 113, 114, 122, 128, 132, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 167, 168, 176, 182, 186, 309, 310, 311, 312, 316, 317, 318, 319, 337, 353, 361, 494, 495, 496, 497, 501, 502, 503, 504, 522, 538, 546, 578, 579, 580, 581, 584, 585, 586, 587, 595, 601, 605, 654, 655, 656, 657, 660, 661, 662, 663, 671, 677, 681, 853, 854, 855, 856, 859, 860, 861, 862, 870, 876, 880, 914, 920, 933, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 961, 977, 985, 1024, 1046, 1047, 1048, 1049, 1053, 1054, 1055, 1056, 1074, 1090, 1098, 1158, 1176, 1177, 1178, 1179, 1182, 1183, 1184, 1185, 1193, 1199, 1203, 1222, 1223, 1224, 1225, 1229, 1230, 1231, 1232, 1250, 1266, 1274, 1323, 1324, 1325, 1326, 1329, 1330, 1331, 1332, 1340, 1346, 1350, 1370, 1371, 1372, 1373, 1376, 1377, 1378, 1379, 1387, 1393, 1397, 1433, 1436, 1439, 1440, 1443, 1446, 1447, 1450, 1453, 1454, 1457, 1460, 1461, 1464, 1467 o 1473,
- 10 un compuesto particularmente preferido es el del compuesto n.º 4, 24, 28, 108, 128, 132, 162, 182, 186, 309, 312, 318, 353, 361, 494, 497, 503, 538, 546, 581, 601, 605, 657, 677, 681, 856, 876, 880, 914, 920, 933, 936, 942, 977, 985, 1024, 1046, 1049, 1055, 1090, 1098, 1158, 1179, 1199, 1203, 1222, 1225, 1231, 1266, 1274, 1326, 1346, 1350, 1373, 1393, 1397, 1433, 1439, 1446, 1453, 1461, 1467 o 1473, y
- 15 un compuesto mucho más preferido es el del
- 20 compuesto n.º 28: ácido {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 132: ácido {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)amino-metil]piridin-2-ilamino}acético,
- 25 compuesto n.º 186: ácido {6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 361: ácido {6-[(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 538: ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 546: ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 605: ácido {6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- 30 compuesto n.º 681: ácido {6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,
- compuesto n.º 856: ácido (6-{(4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 876: ácido (6-{[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 880: ácido (6-{[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 914: (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo,
- 35 compuesto n.º 920: (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acetato de etilo,
- compuesto n.º 936: ácido (6-{(4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 977: ácido (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}-piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 985: ácido (6-{(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}-piridin-2-ilamino)acético,
- 40 compuesto n.º 1024: ácido (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 1090: ácido (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-4-il)bencil]aminometil}-piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 1158: ácido (6-{[4-(piridin-2-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil}-piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 1203: ácido (6-{[4-(piridazin-4-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- compuesto n.º 1266: ácido (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(pirimidin-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
- 45 compuesto n.º 1326: ácido (6-{[4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)bencil](4-fluorobencenosulfonil)aminometil}piridin-2-

ilamino)acético,

compuesto n.º 1397: ácido {6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,

compuesto n.º 1433: (6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de hexilo,

compuesto n.º 1439: ácido (6-[[4-(5-clorotiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)acético,

5 compuesto n.º 1446: ácido (6-[[4-(5-metiltiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)acético,

compuesto n.º 1453: ácido (6-[[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-ilamino)acético,

compuesto n.º 1461: ácido (6-[(piridin-3-ilsulfonil)[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)acético,

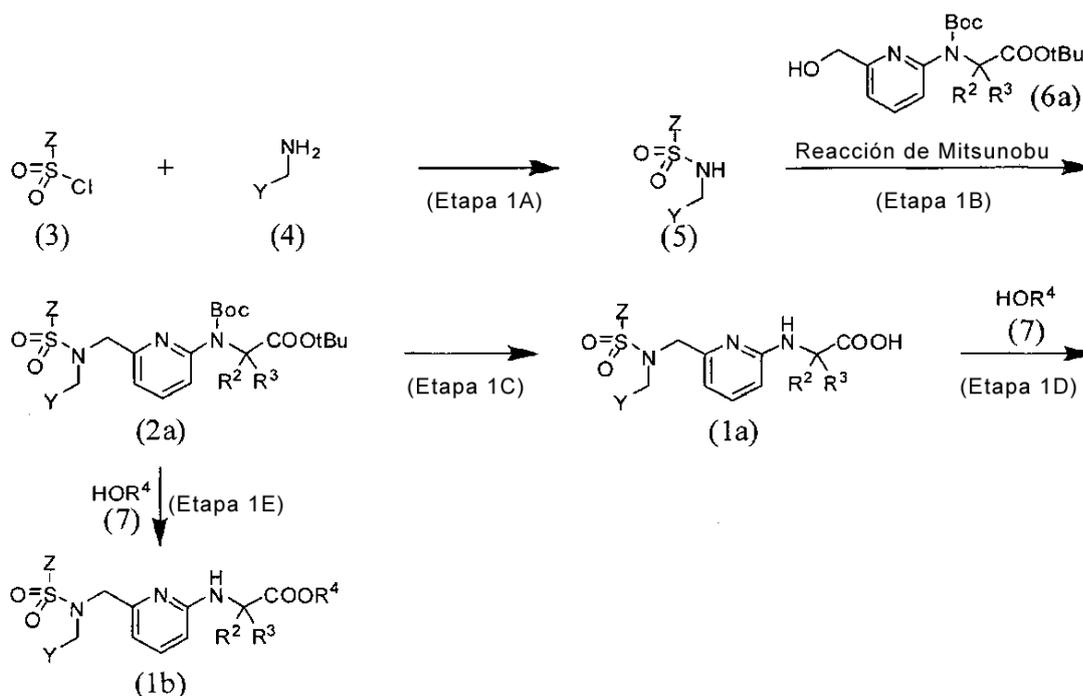
compuesto n.º 1467: (6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de etilo o

compuesto n.º 1473: (6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo.

10 Un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede prepararse por los siguientes métodos:

[Método de preparación 1]

El "método de preparación 1" es un método para preparar un compuesto (1a) de la presente invención, en que R¹ en la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno, y un compuesto (1b), en que R¹ en la fórmula (1) es un grupo alquilo C₁-C₆:



15 [en la que R², R³, Y y Z son igual que se define previamente, R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que es igual que se define previamente, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, y tBu representa un grupo terc-butilo].

20 La "etapa 1A" es una etapa para preparar un compuesto de sulfonamida (5) haciendo reaccionar un compuesto de clorosulfonilo (3) y un compuesto de amina (4) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base.

El compuesto (3) y el compuesto (4) son conocidos o pueden prepararse de conformidad con métodos conocidos a partir de compuestos conocidos.

25 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o un disolvente mezclado de los mismos.

Los ejemplos de bases usadas incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 0,9 a 20 veces y preferiblemente de 1 a 10 veces basada en 1 mol del compuesto (3).

- 5 Una cantidad molar del compuesto (4) usado es, en general, de 0,7 a 5 veces y preferiblemente de 0,8 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (3).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 a 100 °C y preferiblemente de -5 a 50 °C.

- 10 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 36 horas y preferiblemente de 1 hora a 18 horas.

La "etapa 1B" es una llamada reacción de Mitsunobu, y es una etapa en que se prepara un compuesto intermedio (2a) haciendo reaccionar el compuesto (5) y un compuesto de hidroximetilpiridina (6a) en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo.

- 15 El compuesto (6a) es un compuesto que se incluye en un compuesto de hidroximetilpiridina (6) que puede prepararse de acuerdo con "el método de preparación 11" a describir posteriormente.

- 20 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o un disolvente mezclado de los mismos.

Los ejemplos del compuesto de fosfina usado incluyen trimetilfosfina, trietilfosfina, tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina, y preferiblemente tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina. Una cantidad molar del compuesto de fosfina usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (5).

- 25 Los ejemplos del compuesto azo usado incluyen dietilazodicarboxilato (DEAD), diisopropilazodicarboxilato (DIAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD) y 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona (DHTD), y preferiblemente dietilazodicarboxilato (DEAD) o N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD). Una cantidad molar del compuesto azo usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (5).

- 30 Una cantidad molar del compuesto (6a) usado es, en general, de 0,8 a 2 veces y preferiblemente de 0,9 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (5).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 100 °C y preferiblemente de -5 °C a 50 °C.

- 35 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

La "etapa 1C" es una etapa para preparar el compuesto (1a) eliminando simultáneamente el grupo Boc y el grupo tBu del compuesto (2a). Esta etapa puede realizarse por referencia a la bibliografía (véase, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., pág. 582 y 725), y aunque puede realizarse, por ejemplo, tratando el compuesto (2a) con un ácido en un disolvente inerte, el método usado no se limita a este.

- 45 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, agua o un disolvente mezclado de los mismos.

- 50 Los ejemplos del ácido usado incluyen cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético, y preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Una cantidad molar del ácido usado es, en general, de 1 a 200 veces y preferiblemente de 5 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (2a).

Puede añadirse un compuesto de anisol, tal como anisol o tioanisol, para acelerar la reacción. Una cantidad molar del compuesto de anisol usado es, en general, de 1 a 200 veces y preferiblemente de 5 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (2a).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 5 °C a 100 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

5 La "etapa 1D" es una etapa para preparar el compuesto (1b) esterificando el grupo carboxilo del compuesto (1a). Esta etapa puede realizarse por referencia a la bibliografía (véase, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., pág. 538). Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (1a) con el compuesto (7) en presencia de un ácido o después de activar el grupo carboxilo del compuesto (1a).

10 El compuesto (7) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

En el caso de que la reacción de la "etapa 1D" se realice en presencia de un ácido, la reacción con el compuesto (7) puede realizarse en un disolvente inerte o en ausencia de un disolvente y en presencia de un ácido.

15 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente 1,4-dioxano, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o un disolvente mezclado de los mismos.

20 Los ejemplos del ácido usado incluyen cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético, y preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico. Una cantidad molar del ácido usado es, en general, de 1 a 200 veces y preferiblemente de 1 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

Aunque la cantidad del compuesto (7) usado es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (1a), también puede usarse en exceso como disolvente.

25 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 150 °C y preferiblemente de -5 °C a 100 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 72 horas y preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

30 En el caso de que la reacción de la "etapa 1D" se realice activando el grupo carboxilo del compuesto (1a), se realiza convirtiendo el grupo carboxilo en "una forma activa de un grupo carboxi" tal como un cloruro de ácido, anhídrido de ácido mezclado e imidazolida en un disolvente inerte o en ausencia de un disolvente y usando un agente de activación, seguido de reacción con el compuesto (7) en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base. Además, "la forma activa de un grupo carboxi" obtenida por esta reacción puede usarse en la reacción con el compuesto (7) sin aislamiento.

35 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente cloruro de metileno, tetrahidrofurano o acetonitrilo.

40 Los ejemplos del agente activador de grupo carboxi incluyen cloruros tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo; 1,1'-carbonildiimidazol; y ésteres del ácido clorofórmico tales como cloroformiato de metilo y cloroformiato de etilo; y preferiblemente cloruro de tionilo o 1,1'-carbonildiimidazol. Una cantidad molar del agente activador usado es, en general, de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

45 Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 10 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

50 Una cantidad molar del compuesto (7) usado es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

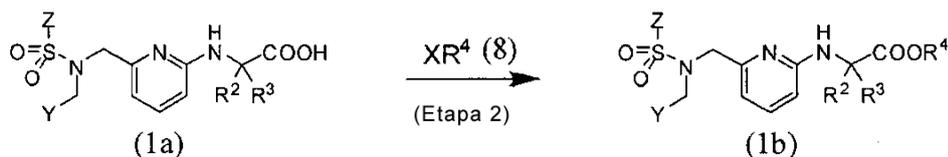
Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 150 °C y preferiblemente de -5 °C a 100 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La "etapa 1E" es una etapa para preparar el compuesto (1b) eliminando el grupo Boc del compuesto (2a) y convirtiendo simultáneamente el grupo tBu en R⁴. Esta etapa se realiza de conformidad con el caso de reacción en presencia de un ácido en la "etapa 1D" mencionada anteriormente.

[Método de preparación 2]

El método de preparación 2 es otro método para preparar el compuesto (1b) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁴, Y y Z son igual que se define previamente, y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo trifluorometanosulfoniloxi].

La "etapa 2" se realiza haciendo reaccionar el compuesto (1a) y un agente de alquilación (8) en un disolvente inerte y en presencia de una base.

El agente de alquilación (8) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y metil terc-butil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, acetona, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o un disolvente mezclado de los mismos.

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o picolina, y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato de potasio. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 10 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

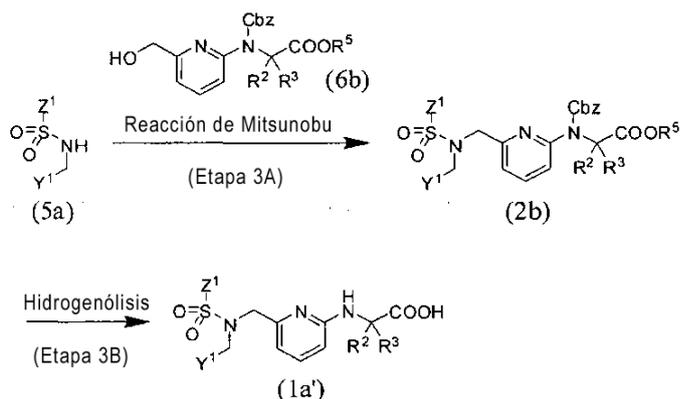
Una cantidad molar del agente de alquilación (8) usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (1a).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 100 °C y preferiblemente de -5 °C a 60 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

[Método de preparación 3]

El método de preparación 3 es otro método para preparar el compuesto (1a) de la presente invención en que Y es Y¹ y Z es Z¹ en el compuesto (1a) mencionado anteriormente.



[en la que R² y R³ son igual que se define previamente, R⁵ representa un grupo bencilo o un grupo p-metoxibencilo, Y¹ representa un grupo heteroaromático bicíclico, que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fluoro-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fluoro-alcoxi C₁-C₆ y un grupo alquilitio C₁-C₆ o un grupo -Q¹-Q² (en el que Q¹ es igual que se define previamente y Q² representa un grupo aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fluoro-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo fluoro-alcoxi C₁-C₆), Z¹ representa un grupo aromático o un grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor y un grupo alcoxi C₁-C₆, y Cbz representa un grupo benciloxicarbonilo, y en la que Y¹ y Z¹ están dentro de la definición de la reivindicación 1].

La "etapa 3A" es una llamada reacción de Mitsunobu, y es una etapa para preparar un compuesto intermedio (2b) haciendo reaccionar un compuesto de sulfonamida (5a) y un compuesto de hidroxidimetilpiridina (6b) en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (5a) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (6b) en lugar del compuesto (6a), respectivamente.

El compuesto (5a) es un compuesto en que Y es Y¹ y Z es Z¹ en el compuesto (5) que puede prepararse de acuerdo con la "etapa 1A" mencionada anteriormente. El compuesto (6b) es un compuesto que se incluye en el compuesto (6) que puede prepararse de acuerdo con el método de preparación 11 a describir posteriormente.

La "etapa 3B" es una etapa para preparar el compuesto (1a') eliminando simultáneamente el grupo Cbz y el grupo R² del compuesto (2b) mediante una reacción de hidrogenólisis. Esta etapa se realiza haciendo reaccionar el compuesto (2b) con hidrógeno en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente metanol o etanol.

Los ejemplos del catalizador usado incluyen carbono activado con paladio, carbono activado con platino, negro de platino, carbono activado con rodio y níquel Raney, y preferiblemente carbono activado con paladio, negro de platino o níquel Raney. Una cantidad molar del catalizador usado es, en general, de 0,0005 a 1 vez y preferiblemente de 0,01 a 0,3 veces basada en 1 mol del compuesto (2b).

La presión parcial de hidrógeno de las condiciones de hidrogenólisis es normalmente de 1 atm a 10 atm y preferiblemente de 1 atm a 5 atm.

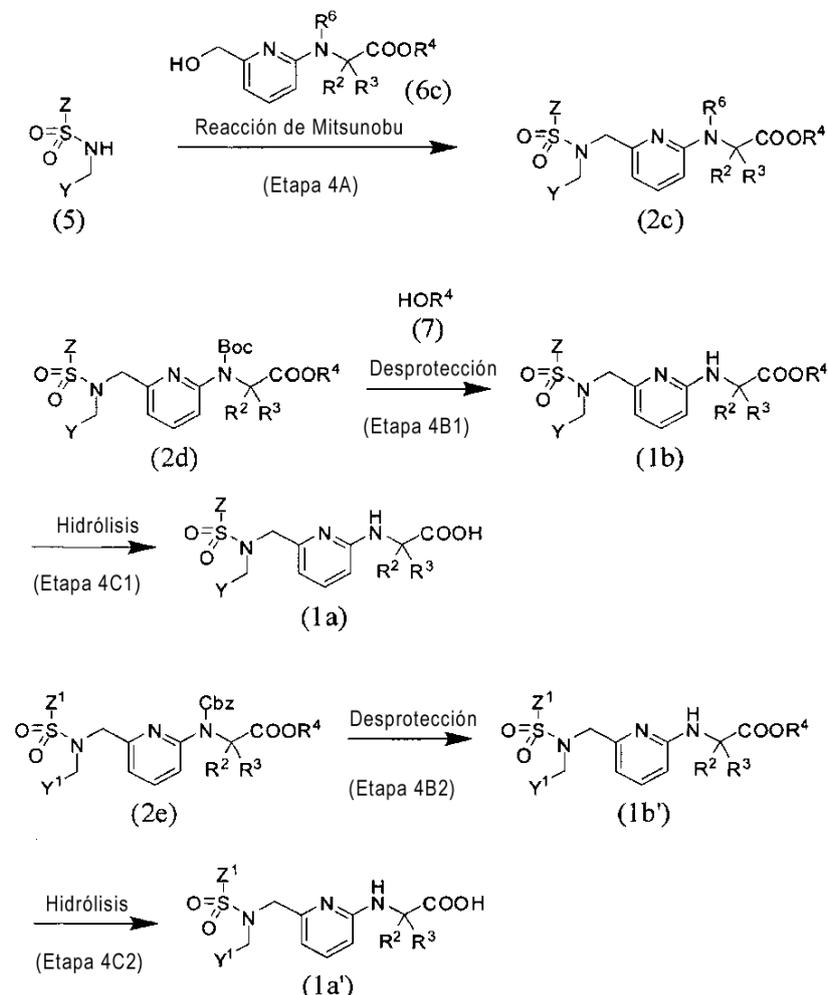
Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 100 °C y preferiblemente de 15 °C a 80 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 15 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

[Método de preparación 4]

El "método de preparación 4" es otro método para preparar el compuesto (1a) mencionado anteriormente, compuesto (1b) y compuesto (1a'), y un compuesto (1b') en que Y es Y¹ y Z es Z¹ en la fórmula (1b). Este método de preparación está compuesto de etapas para preparar el compuesto (1b) eliminando el grupo Boc de un compuesto

intermedio (2d) y después preparando el compuesto (1a) mediante una reacción de hidrogenólisis de éster (etapa 4B1 a etapa 4C1), y etapas para preparar el compuesto (1b') eliminando el grupo Cbz de un compuesto intermedio (2e) y después preparando el compuesto (1a') mediante una reacción de hidrólisis de éster (etapa 4B2 a etapa 4C2).



- 5 [en la que R^2 , R^3 , R^4 , Y, Z, Y^1 y Z^1 son igual que se define previamente, y R^6 representa un grupo Boc o un grupo Cbz].

La "etapa 4A" es una llamada reacción de Mitsunobu, y es una etapa para preparar un compuesto intermedio (2c) haciendo reaccionar el compuesto (5) y un compuesto de hidroximetilpiridina (6c) en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (6c) en lugar del compuesto (6a).

El compuesto (6c) es un compuesto que se incluye en el compuesto (6) que puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 11" a describir posteriormente.

La "etapa 4B1" se realiza tratando el compuesto (2d) con un ácido en un disolvente inerte o en ausencia de disolvente y en presencia del compuesto (7).

15 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente 1,4-dioxano, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o un disolvente mezclado de los mismos.

20 Una cantidad molar del compuesto (7) usado es, en general, de 1 a 1000 veces y preferiblemente de 10 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (2d).

Los ejemplos del ácido usado incluyen cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético, y preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido

sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico. Una cantidad molar del ácido usado es, en general, de 1 a 200 veces y preferiblemente de 1,5 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (2d).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 150 °C y preferiblemente de -5 °C a 100 °C.

- 5 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 72 horas y preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

La "etapa 4C1" es una etapa para preparar el compuesto (1a) mediante una reacción de hidrólisis de éster del compuesto (1b). Esta etapa se realiza en condiciones ácidas o condiciones básicas.

- 10 En el caso donde la "etapa 4C1" se realiza en condiciones ácidas, se realiza tratando el compuesto (1b) con un ácido en un disolvente orgánico y en presencia de agua.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; ácido acético; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, ácido acético o un disolvente mezclado arbitrario de los mismos.

- 15 Aunque una cantidad molar de agua usada es, en general, de 10 a 1000 veces basada en 1 mol del compuesto (1b), también puede usarse en exceso como disolvente.

Los ejemplos del ácido usado incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Una cantidad molar del ácido usado es, en general, de 1 a 1000 veces y preferiblemente de 10 a 100 veces basada en 1 mol del compuesto (1b).

- 20 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -5 °C a 150 °C y preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

- 25 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 15 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

La "etapa 4C1" se realiza tratando el compuesto (1b) con una base en un disolvente orgánico y en presencia de agua en el caso de que se realice en condiciones básicas.

- 30 El disolvente no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente metanol, etanol, tetrahidrofurano o un disolvente mezclado arbitrario de los mismos.

Aunque una cantidad molar de agua usada es, en general, de 10 a 1000 veces basada en 1 mol del compuesto (1b), también puede usarse en exceso como disolvente.

- 35 Los ejemplos de la base usada incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, y preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (1b).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -5 °C a 150 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C.

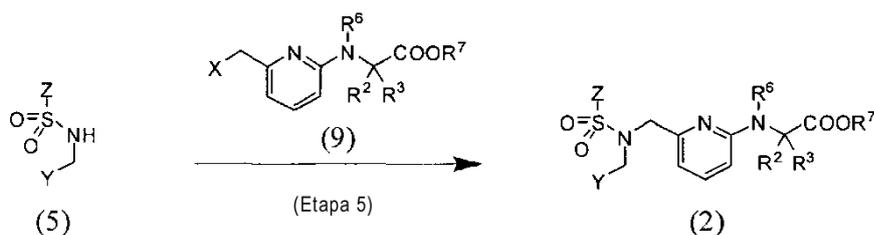
- 40 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 15 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

La "etapa 4B2" es una etapa para preparar el compuesto (1b') haciendo reaccionar el compuesto (2e) con hidrógeno en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 3B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (2e) en lugar del compuesto (2b).

- 45 La "etapa 4C2" es una etapa para preparar el compuesto (1a') mediante una reacción de hidrólisis de éster del compuesto (1b'), y se realiza en condiciones ácidas o condiciones básicas. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 4C1" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (1b') en lugar del compuesto (1b).

[Método de preparación 5]

El "método de preparación 5" es un método de preparación típico para preparar el compuesto intermedio (2).



[en la que R², R³, R⁶, X, Y y Z son igual que se define previamente, y R⁷ representa un alquilo C₁-C₆, un grupo bencilo o un grupo p-metoxibencilo como se define previamente].

5 La "etapa 5" es una etapa para preparar el compuesto (2) haciendo reaccionar el compuesto (5) y un compuesto (9) en un disolvente inerte y en presencia de una base.

El compuesto (9) puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 15" a describir posteriormente.

10 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

15 Los ejemplos de la base usada incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio y bistrimetilsililamida de litio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y aminas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y preferiblemente hidruro de sodio, carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina. Sin embargo, en el caso de que el disolvente inerte usado sea un éster, nitrilo o hidrocarburo alifático halogenado, la base es preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 2,5 veces basada en 1 mol del compuesto (5).

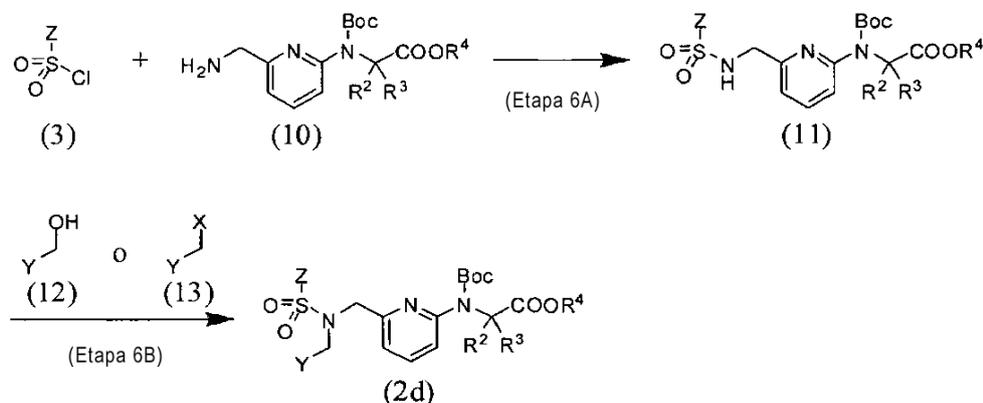
Una cantidad molar del compuesto (9) usado es, en general, de 0,5 a 3 veces y preferiblemente de 0,5 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (5).

25 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -80 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

[Método de preparación 6]

30 El "método de preparación 6" es otro método para preparar el compuesto (2d) en que R⁶ es un grupo Boc y R⁷ es R⁴ en el compuesto (2) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁴, X, Y y Z son igual que se define previamente].

La "etapa 6A" es una etapa para preparar un compuesto de sulfonilaminometilpiridina (11) haciendo reaccionar el

compuesto (3) y un compuesto aminometilpiridina (10) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (10) en lugar del compuesto (4).

El compuesto (10) puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 14" a describir posteriormente.

- 5 La "etapa 6B" es una etapa para preparar el compuesto (2d) haciendo reaccionar el compuesto (11) con un compuesto hidroxilado (12) o un compuesto (13).

En el caso de usar el compuesto (12), la "etapa 6B" es una llamada reacción de Mitsunobu, y se realiza en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo. Esta se realiza de conformidad con la "etapa 1B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (11) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (12) en lugar del compuesto (6a), respectivamente.

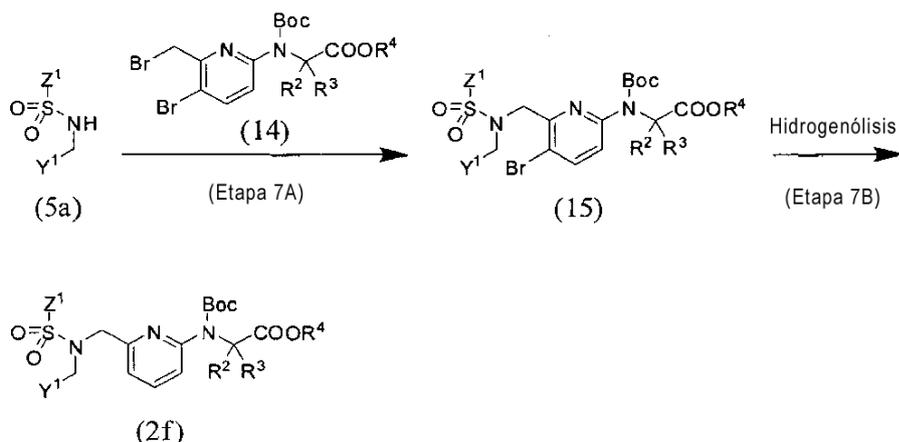
El compuesto (12) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

En el caso de usar el compuesto (13), la "etapa 6B" se realiza haciendo reaccionar el compuesto (11) y el compuesto (13) en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 5" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (11) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (13) en lugar del compuesto (9), respectivamente.

El compuesto (13) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

[Método de preparación 7]

- 20 El "método de preparación 7" es otro método para preparar un compuesto intermedio (2f) en que R⁶ es un grupo Boc, R⁷ es R⁴, Y es Y¹ y Z es Z¹ en el compuesto (2) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁴, Y¹ y Z¹ son igual que se define previamente].

- 25 La "etapa 7A" es una etapa para preparar un compuesto intermedio (15) haciendo reaccionar el compuesto (5a) con un compuesto de bromometilpiridina (14) en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 5" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (5a) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (14) en lugar del compuesto (9), respectivamente.

El compuesto (14) puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 16" a describir posteriormente.

- 30 La "etapa 7B" es una etapa para preparar el compuesto (2f) haciendo reaccionar el compuesto (15) con hidrógeno en un disolvente inerte, en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base, y en presencia de un catalizador.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente metanol o etanol.

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-

dimetilaminopiridina, picolina y 2,6-lutidina, y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 10 veces basada en 1 mol del compuesto (15).

- 5 Los ejemplos del catalizador usado incluyen carbono activado con paladio, carbono activado con platino, negro de platino, carbono activado con rodio y níquel Raney, y preferiblemente carbono activado con paladio, negro de platino o níquel Raney. Una cantidad molar del catalizador usado es, en general, de 0,0005 a 1 vez y preferiblemente de 0,01 a 0,3 veces basada en 1 mol del compuesto (15).

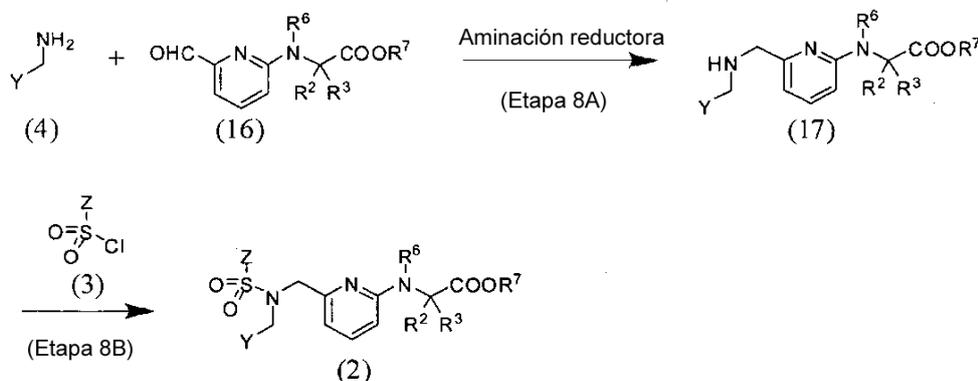
La presión parcial de hidrógeno es normalmente de 1 atm a 10 atm y preferiblemente de 1 atm a 5 atm.

- 10 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 100 °C y preferiblemente de 15 °C a 80 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 15 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

[Método de preparación 8]

- 15 El "método de preparación 8" es otro método para preparar el compuesto (2) mencionado anteriormente.



[en la que R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , Y y Z son igual que se define previamente].

- 20 La "etapa 8A" es una etapa para preparar un compuesto (17) haciendo reaccionar el compuesto (4) y un compuesto de formilpiridina (16) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un agente deshidratante para obtener una forma imina seguido de reducción de la forma imina usando un compuesto de borohidruro.

El compuesto (16) puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 13" a describir posteriormente.

- 25 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; y alcoholes tales como metanol, etanol o propanol, y preferiblemente cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metanol o etanol.

Los ejemplos del agente deshidratante usado incluyen tamices moleculares y sulfato de magnesio anhidro. Una cantidad del agente deshidratante usado es, en general, de 100 g a 2000 g y preferiblemente de 500 g a 1000 g basada en 1 mol del compuesto (16).

- 30 Una cantidad molar del compuesto (4) usado es, en general, de 0,4 a 10 veces y preferiblemente de 0,5 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (16). Además, en el caso de que el compuesto (4) sea una sal de adición de ácido (tal como un hidrocloreuro y un hidrobromuro), también puede añadirse una base y, en ese caso, los ejemplos de la base usada incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (4).

- 35 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -5 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La forma imina resultante se reduce posteriormente usando un compuesto de borohidruro después de haber aislado la forma imina o sin aislar la forma imina. Los ejemplos del compuesto de borohidruro usado incluyen borohidruro de

sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio, y preferiblemente borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Una cantidad molar del compuesto de borohidruro usado es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (16).

5 En el caso de haber aislado la forma imina resultante, el disolvente inerte usado para la reducción no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; y alcoholes tales como metanol, etanol o propanol, y preferiblemente cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metanol o etanol.

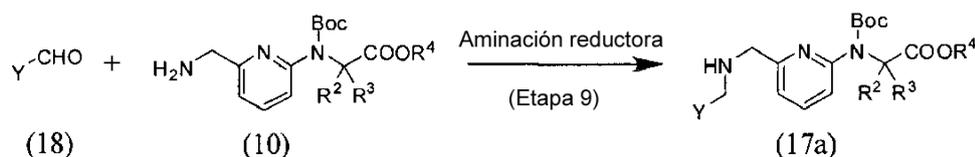
10 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -5 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 12 horas y preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

15 La "etapa 8B" es una etapa para preparar el compuesto (2) haciendo reaccionar el compuesto (3) y el compuesto (17) en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (17) en lugar del compuesto (4).

[Método de preparación 9]

El "método de preparación 9" es otro método para preparar un compuesto de aminometilpiridina sustituido (17a) en que R⁶ es un grupo Boc y R⁷ es R⁴ en el compuesto (17) mencionado anteriormente.



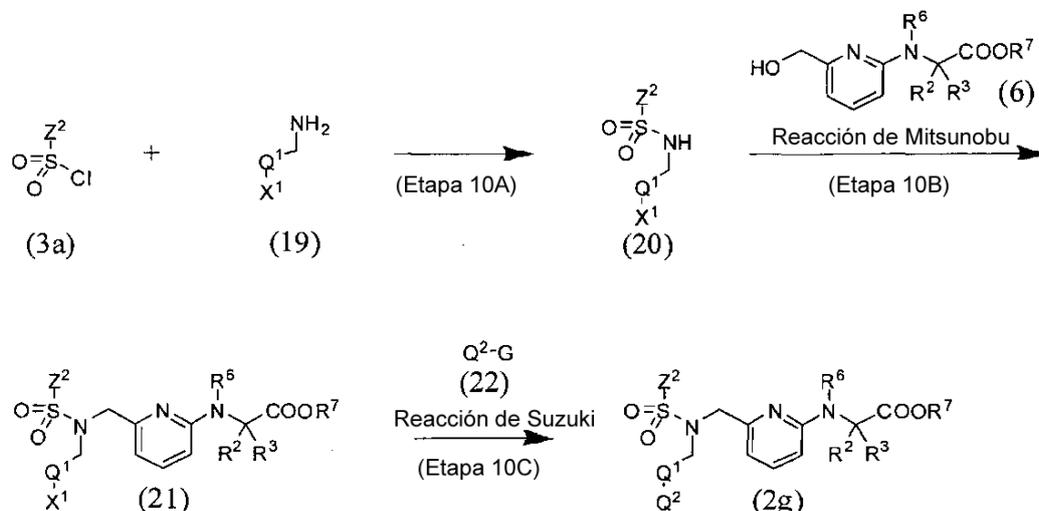
20 [en la que R², R³, R⁴ e Y son igual que se define previamente].

25 La "etapa 9" es una etapa para preparar el compuesto (17a) haciendo reaccionar el compuesto (10) y un compuesto de formilo (18) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un agente deshidratante para obtener una forma imina seguido de reducción de la forma imina usando un compuesto de borohidruro. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 8A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (10) en lugar del compuesto (4) y el compuesto (18) en lugar del compuesto (16), respectivamente.

El compuesto (18) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

[Método de preparación 10]

30 El "método de preparación 10" es otro método para preparar un compuesto intermedio (2g) en que Z es Z² e Y es un grupo -Q¹-Q² en el compuesto (2) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁶, R⁷, Q¹ y Q² son igual que se define previamente, G representa un grupo derivado de ácido borónico tal como un grupo dihidroxiborilo y un grupo 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolanilo, X¹ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y Z² representa un grupo aromático o un grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆].

La "etapa 10A" es una etapa para preparar un compuesto de sulfonamida (20) haciendo reaccionar un compuesto de clorosulfonilo (3a) y un compuesto de amina (19) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (3a) en lugar del compuesto (3) y el compuesto (19) en lugar del compuesto (4), respectivamente.

El compuesto (3a) es un compuesto en que Z es Z² en el compuesto (3). El compuesto (19) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

La "etapa 10B" es una llamada reacción de Mitsunobu, y es una etapa para preparar un compuesto intermedio (21) haciendo reaccionar el compuesto (20) y el compuesto (6) en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1B" excepto por el uso del compuesto (20) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (6) en lugar del compuesto (6a), respectivamente.

El compuesto (6) puede prepararse de acuerdo con el "método de preparación 11" a describir posteriormente.

La "etapa 10C" es una llamada reacción de Suzuki, y es una etapa para preparar el compuesto (2g) haciendo reaccionar el compuesto (21) y un compuesto de ácido borónico (22) en un disolvente inerte, en una atmósfera de gas inerte, y en presencia de una base o un fluoruro y un catalizador de paladio.

El compuesto (22) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; alcohol tal como metanol, etanol, propanol e isopropanol; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, nitrilos tales como acetonitrilo; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tolueno, disolvente mezclado de tolueno-etanol-agua o disolvente mezclado de tolueno-agua.

Los ejemplos del gas inerte usado incluyen nitrógeno, helio y argón.

Los ejemplos del catalizador de paladio usado incluyen metales de paladio tales como carbono con paladio activo y negro de paladio; complejos de paladio orgánico tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio; y sales de paladio tales como cloruro de paladio y acetato de paladio, y preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio. Una cantidad molar de paladio usado como catalizador es, en general, de 0,0001 a 1 vez y preferiblemente de 0,005 a 0,3 veces basada en 1 mol del compuesto (21).

En el caso de usar tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, cloruro de paladio o acetato de paladio como catalizador, se usa preferiblemente en presencia de un compuesto de fosfina orgánico. Los ejemplos del compuesto de fosfina orgánico usado incluyen tri-n-butilfosfina, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, butildi-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno, y preferiblemente triciclohexilfosfina, dibutil-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo. Una cantidad molar del compuesto de fosfina orgánico usado es, en general, de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1,5 a 2,5 veces basada en 1 mol de paladio.

Los ejemplos de la base o el fluoruro usado incluyen acetatos de metales alcalinos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio e hidróxido de tetrabutilamonio; y fluoruros tales como fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio y fluoruro de tetrabutilamonio, y preferiblemente carbonato de sodio o fosfato de tripotasio. Una cantidad molar de la base o el fluoruro usado es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1,5 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (21).

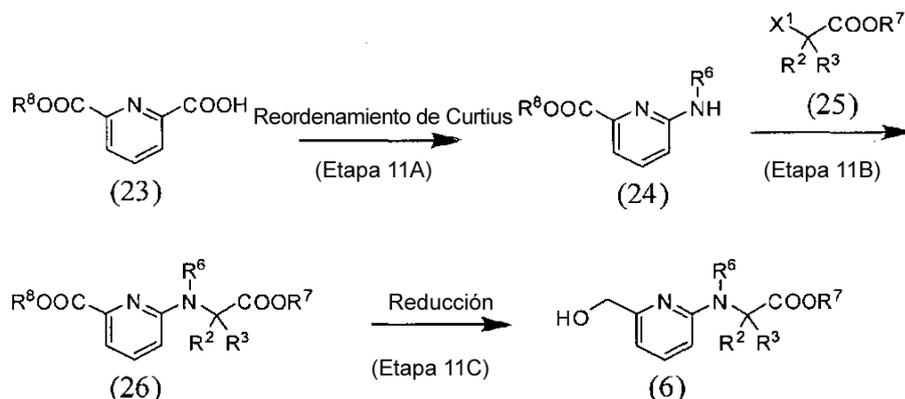
Una cantidad molar del compuesto (22) usado es, en general, de 1 a 3 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces basada en 1 mol del compuesto (21).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 120 horas y preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

5 [Método de preparación 11]

El "método de preparación 11" es un método típico para preparar el compuesto (6).



[en la que R², R³, R⁶, R⁷ y X¹ son igual que se define previamente, y R⁸ representa un grupo metilo o un grupo etilo].

10 La "etapa 11A" es una etapa para preparar un compuesto de éster de aminopiridilo (24) a partir de un compuesto de semiéster (23) mediante una llamada reacción de reordenamiento de Curtius, y en el caso de que R⁶ sea un grupo Boc, se realiza de la misma manera que el método descrito en la publicación internacional WO 2006/074884A, mientras que en el caso de que R⁶ sea un grupo Cbz, se realiza de conformidad con el método de la publicación mencionada anteriormente excepto por el uso de alcohol bencilico en lugar de terc-butanol.

15 El compuesto (23) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

La "etapa 11B" es una etapa para preparar un compuesto de éster de piridina (26) haciendo reaccionar el compuesto (24) y un compuesto de ácido halogenoacético (25) en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 5" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (24) en lugar del compuesto (5) y el compuesto (25) en lugar del compuesto (9), respectivamente.

20 El compuesto (25) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

La "etapa 11C" es una etapa para preparar el compuesto (6) reduciendo el compuesto (26) usando un borohidruro de sodio en un disolvente inerte y en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de cloruro de calcio.

25 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol y éter dimetílico de tetraetilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter dimetílico de trietilenglicol, éter dimetílico de tetraetilenglicol o un disolvente mezclado arbitrario de los mismos.

30 Una cantidad molar del cloruro de calcio usado es, en general, de 0,5 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (26).

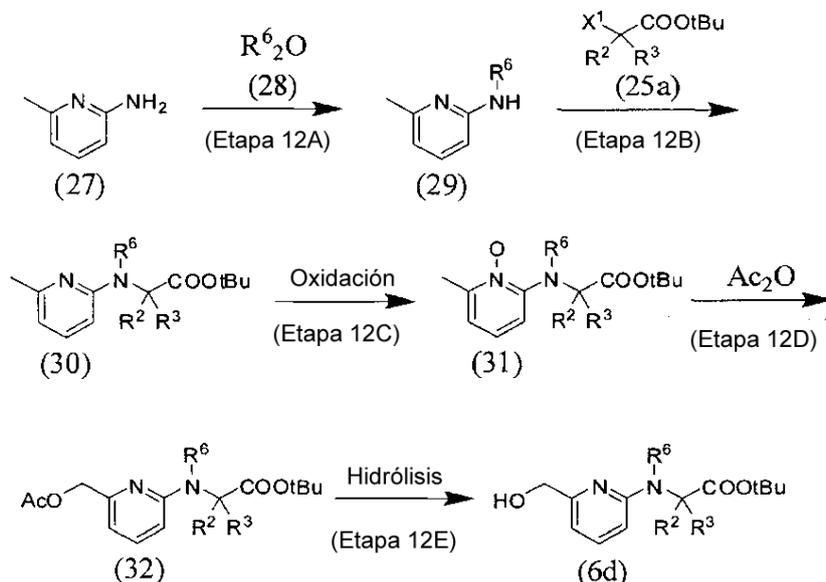
Una cantidad molar de borohidruro de sodio usado es, en general de 0,5 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (26).

35 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -10 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 12 horas y preferiblemente de 15 minutos a 6 horas.

[Método de preparación 12]

El "método de preparación 12" es otro método para preparar un compuesto de hidroximetilpiridina (6d) en que R⁷ es un grupo tBu en el compuesto (6) mencionado anteriormente.



5 [en la que R², R³, R⁶ y X¹ son igual que se define previamente, y Ac representa un grupo acetilo].

La "etapa 12A" es una etapa para preparar un compuesto de picolina (29) haciendo reaccionar un compuesto conocido (28) y un compuesto conocido (27) en un disolvente inerte y en presencia de una base.

10 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol y alcohol bencílico; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente terc-butanol o alcohol bencílico.

15 Los ejemplos de la base usada incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, picolina y 2,6-lutidina, y preferiblemente 4-dimetilaminopiridina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 0,01 a 10 veces y preferiblemente de 0,05 a 1 vez basada en 1 mol del compuesto (27).

Una cantidad molar del compuesto (28) usado es, en general, de 0,9 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (27).

20 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -10 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

25 La "etapa 12B" es una etapa para preparar un compuesto de aminopicolina sustituido (30) haciendo reaccionar el compuesto (29) y un compuesto de ácido halogenoacético (25a) en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 11B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (29) en lugar del compuesto (24) y el compuesto (25a) en lugar del compuesto (25), respectivamente.

El compuesto (25a) es un compuesto en que R⁷ es un grupo tBu en el compuesto (25) mencionado anteriormente.

La "etapa 12C" es una etapa para preparar un compuesto de N-óxido (31) oxidando el compuesto (30) usando un agente oxidante en un disolvente inerte.

30 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y preferiblemente cloruro de metileno.

Los ejemplos del agente oxidante usado incluyen agentes oxidantes tales como ácido m-cloroperbenzoico y

peróxido de hidrógeno, y preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico. Una cantidad molar del agente oxidante usado es, en general, una cantidad de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (30).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 100 °C y preferiblemente de 10 °C a 50 °C.

- 5 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

La "etapa 12D" es una etapa para preparar un compuesto acetoximetilpiridina (32) a partir del compuesto (31) mediante una reacción de reordenamiento en anhídrido acético.

- 10 Aunque una cantidad molar de anhídrido acético usado es, en general, de 1 a 100 veces y preferiblemente de 5 a 30 veces basada en 1 mol del compuesto (31), también puede usarse en exceso como disolvente.

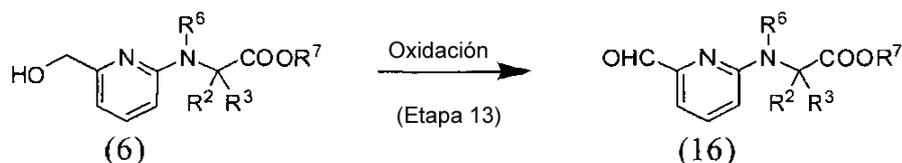
Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 50 °C a 120 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

- 15 La "etapa 12E" es una etapa para preparar el compuesto (6d) tratando el compuesto (32) con una base en un disolvente inerte y en presencia de agua. Esta etapa se realiza de conformidad con la reacción de la etapa 4C1 mencionada anteriormente en condiciones básicas excepto por el uso de una cantidad molar de la base de 0,9 a 1,1 veces basada en 1 mol del compuesto (32).

[Método de preparación 13]

- 20 El "método de preparación 13" es un método típico para preparar el compuesto (16) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁶ y R⁷ son igual que se define previamente].

- 25 La "etapa 13" es una etapa para preparar el compuesto (16) oxidando el compuesto (6) usando un agente oxidante en un disolvente inerte. Los ejemplos del agente oxidante de esta etapa incluyen dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (abreviada como reactivo de Dess-Martin), y los llamados agentes oxidantes TEMPO que combinan el uso de hipoclorito de sodio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (abreviado como TEMPO), y es necesario seleccionar las condiciones de reacción correspondientes al tipo del agente oxidante usado.

- 30 La reacción se realiza en un disolvente inerte en el caso de usar dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) o reactivo de Dess-Martin para el agente oxidante.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; y preferiblemente cloruro de metileno.

- 35 Una cantidad molar del agente oxidante usado es, en general, de 0,9 a 100 veces y preferiblemente de 1 a 20 veces basada en 1 mol del compuesto (61).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

- 40 Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La reacción se realiza en un disolvente inerte y en presencia de bromuro de potasio en el caso de realizar una llamada oxidación TEMPO usando hipoclorito de sodio y TEMPO como agentes oxidantes.

- 45 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente un disolvente mezclado de cloruro de metileno y

agua.

Una cantidad molar de hipoclorito de sodio usado es, en general, de 0,8 a 3 veces y preferiblemente de 0,9 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (6). Además, el hipoclorito de sodio puede añadirse como una disolución acuosa que se ha ajustado a pH 8 a 10 con hidrogenocarbonato de sodio.

- 5 Una cantidad molar de TEMPO usado es, en general, de 0,001 a 0,1 veces y preferiblemente de 0,005 a 0,05 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

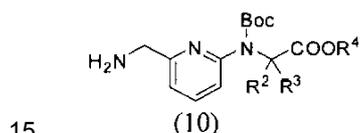
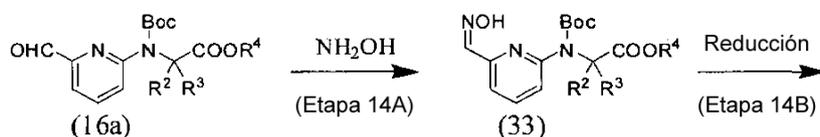
Una cantidad molar de bromuro de potasio usado es, en general de 0,01 a 1 vez y preferiblemente de 0,05 a 0,2 veces, basada en 1 mol del compuesto (6).

- 10 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -30 °C a 30 °C y preferiblemente de -15 °C a 15 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 12 horas y preferiblemente de 30 minutos a 6 horas.

[Método de preparación 14]

El "método de preparación 14" es un método típico para preparar el compuesto (10) mencionado anteriormente.



[en la que R^2 , R^3 y R^4 son igual que se define previamente].

La "etapa 14A" es una etapa para preparar un compuesto de oxima (33) haciendo reaccionar una hidroxilamina y un compuesto de formilpiridina (16a) en un disolvente inerte.

- 20 El compuesto (16a) es un compuesto en que R^6 es un grupo Boc y R^7 es R^4 en el compuesto (16) mencionado anteriormente.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; y preferiblemente metanol.

- 25 Una cantidad molar de la hidroxilamina usada es, en general de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces.

Una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina puede añadirse para acelerar la reacción. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 0,5 a 20 veces y preferiblemente de 1 a 10 veces basada en 1 mol del compuesto (16a).

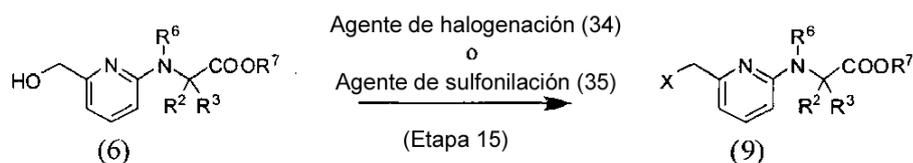
- 30 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 60 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 30 minutos a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

- 35 La "etapa 14B" es una etapa para preparar el compuesto (10) haciendo reaccionar el compuesto (33) con hidrógeno en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 3B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (33) en lugar del compuesto (2b).

[Método de preparación 15]

El "método de preparación 15" es un método típico para preparar el compuesto (9) mencionado anteriormente.



[en la que R^2 , R^3 , R^6 , R^7 y X son igual que se define previamente].

La "etapa 15" es una etapa para preparar el compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto (6) con un agente de halogenación (34) o un agente de sulfonilación (35). En el caso de usar el agente de halogenación (34) en esta etapa, puede prepararse un compuesto en que X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo en la fórmula (9), y en el caso de usar el agente de sulfonilación (35), puede prepararse un compuesto en que X es un grupo metanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo en la fórmula (9).

En el caso de usar el agente de halogenación (34) en la "etapa 15", es necesario seleccionar las condiciones de reacción correspondiente al tipo de agente de halogenación (34).

Los ejemplos del agente de halogenación (34) usado incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo, bromuro de tionilo, N-clorosuccinimida (abreviada como NCS), N-bromosuccinimida (abreviada como NBS), tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono y yodo.

La reacción se realiza en un disolvente inerte en el caso de usar cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo o bromuro de tionilo para el agente de halogenación (34).

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano o acetonitrilo.

Una cantidad molar del agente de halogenación (34) usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

Una base tal como trietilamina, diisopropilamina, imidazol, piridina y 4-dimetilaminopiridina puede añadirse para acelerar la reacción. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La reacción se realiza en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina en el caso de usar NCS, NBS, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o yodo para el agente de halogenación (34).

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tetrahidrofurano o acetonitrilo.

Los ejemplos del compuesto de fosfina usado incluyen trimetilfosfina, trietilfosfina, tri-n-butilfosfina y trifenilfosfina, y preferiblemente trifenilfosfina. Una cantidad molar del compuesto de fosfina usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

Una cantidad molar del agente de halogenación (34) usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces basada en 1 mol del compuesto (6). Una base tal como imidazol puede añadirse para acelerar la reacción en el caso de usar yodo para el agente de halogenación. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La reacción se realiza en un disolvente inerte y en presencia de una base en el caso de usar el agente de sulfonilación (35) en la "etapa 15".

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano o acetonitrilo.

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, y preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

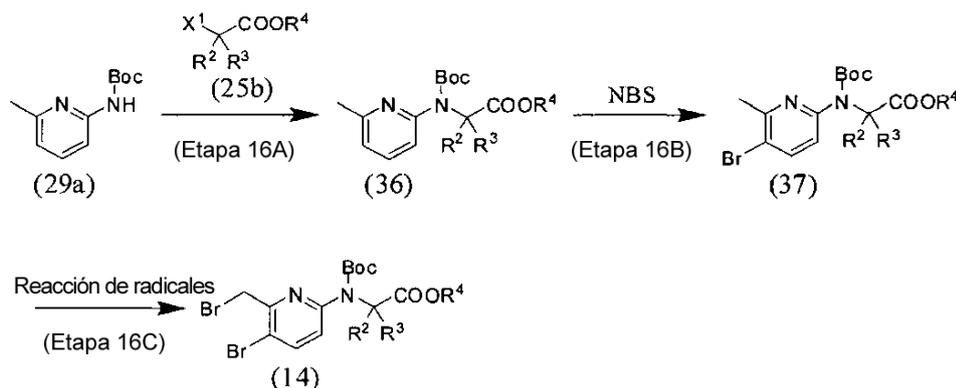
Los ejemplos del agente de sulfonilación (35) usado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico. Una cantidad molar del agente de sulfonilación (35) usado es, en general, de 0,9 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 1,5 veces basada en 1 mol del compuesto (6).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 130 °C y preferiblemente de -5 °C a 30 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

[Método de preparación 16]

El "método de preparación 16" es un método típico para preparar el compuesto (14) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁴ y X¹ son igual que se define previamente].

La "etapa 16A" es una etapa para preparar un compuesto de aminopicolina sustituido (36) haciendo reaccionar un compuesto de picolina (29a) y un compuesto de ácido halogenoacético (25b) en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 12B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (29b) en lugar del compuesto (29) y el compuesto (25b) en lugar del compuesto (25a), respectivamente.

El compuesto (25b) es un compuesto en que R⁷ es R⁴ en el compuesto (25) mencionado anteriormente. El compuesto (29a) es un compuesto en que R⁶ es un grupo Boc en el compuesto (29) que puede prepararse en la "etapa 12A" mencionada anteriormente.

La "etapa 16B" es una etapa para preparar un compuesto de bromopiridina (37) tratando el compuesto (36) con NBS en un disolvente inerte.

El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno y clorobenceno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente acetonitrilo.

Una cantidad molar de NBS usada es, en general, de 0,9 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 2 veces basada en 1 mol del compuesto (36).

Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de -20 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 60 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

- 5 La "etapa 16C" es una etapa para preparar el compuesto (14) tratando el compuesto (37) con NBS en un disolvente inerte y en presencia de un iniciador de radicales o mientras se irradia con luz.

10 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno y diclorobenceno, y preferiblemente 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

Una cantidad molar de NBS usada es, en general, de 0,9 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (37).

- 15 Los ejemplos del iniciador de radicales usado incluyen azobisisobutironitrilo, 2,2'-azo-bis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) y peróxido de benzoilo. Una cantidad molar del iniciador de radicales usado es, en general, de 0,001 a 1 vez y preferiblemente de 0,01 a 0,5 veces basada en 1 mol del compuesto (37).

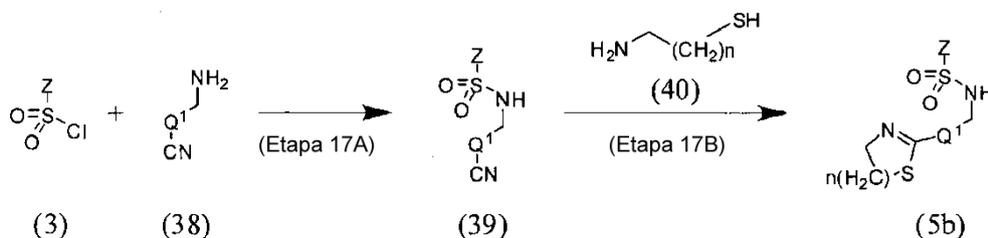
Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 30 °C a 100 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 12 horas y preferiblemente de 15 minutos a 6 horas.

- 20 En el caso de realizar la reacción generando radicales bajo fotoirradiación, la reacción se realiza de la misma manera que cuando se usa el iniciador de radicales excepto por la irradiación de luz usando una lámpara de mercurio como fuente de luz en lugar del iniciador de radicales.

[Método de preparación 17]

- 25 El "método de preparación 17" es otro método para preparar un compuesto de sulfonamida (5b) en que Q² del grupo -Q¹-Q² representado por Y en el compuesto (5) mencionado anteriormente es un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilo o un grupo 4,5-dihidrotiazol-2-ilo.



[en la que Q¹ y Z son igual que se define previamente, y n representa un número entero de 1 a 2].

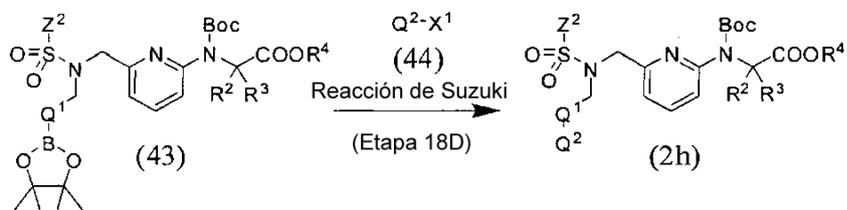
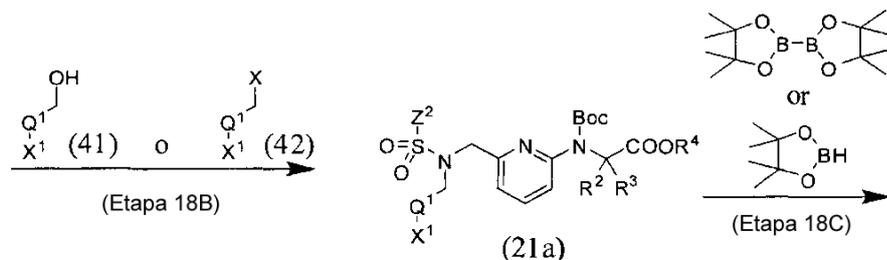
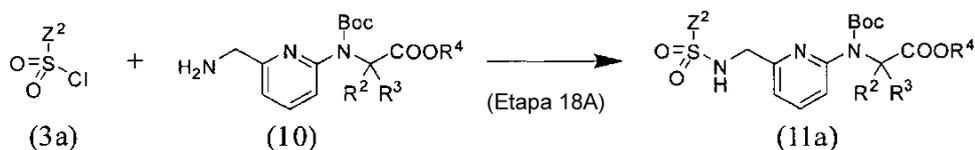
- 30 La "etapa 17A" es una etapa para preparar un compuesto de sulfonamida (39) que tiene un grupo ciano haciendo reaccionar el compuesto (3) y un compuesto de amina (38) que tiene un grupo ciano en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 1A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (38) en lugar del compuesto (4).

El compuesto (38) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

- 35 La "etapa 17B" es una etapa para preparar el compuesto (5b) haciendo reaccionar el compuesto (39) con un compuesto conocido (40). Esta etapa se realiza de conformidad con un método conocido (por ejemplo, European Journal of Medicinal Chemistry, 20, 16 (1985)).

[Método de preparación 18]

- 40 El "método de preparación 18" es otro método para preparar el compuesto intermedio (2h) en que R⁶ es un grupo Boc y R⁷ es R⁴ en el compuesto (2g) mencionado anteriormente.



[en la que R², R³, R⁴, Q¹, Q², X, X¹ y Z¹ son igual que se define previamente].

5 La "etapa 18A" es una etapa para preparar un compuesto (11a), en que Z es Z² en el compuesto (11) mencionado anteriormente, haciendo reaccionar el compuesto (3a) y el compuesto (10) en un disolvente inerte y en presencia o ausencia (y preferiblemente en presencia) de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 6A" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (3a) en lugar del compuesto (3).

La "etapa 18B" es una etapa para preparar un compuesto (21a), en que R⁶ es un grupo Boc y R⁷ es R⁴ en el compuesto (21) mencionado anteriormente, haciendo reaccionar el compuesto (11a) con un compuesto (41) o un compuesto (42).

10 El compuesto (41) y el compuesto (42) son conocidos o pueden prepararse de conformidad con métodos conocidos a partir de compuestos conocidos.

En el caso de usar el compuesto (41), la "etapa 18B" es una llamada reacción de Mitsunobu, y se realiza en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 16B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (11a) en lugar del compuesto (11) y el compuesto (41) en lugar del compuesto (12), respectivamente.

En el caso de usar el compuesto (42), la "etapa 18B" se realiza en un disolvente inerte y en presencia de una base. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 16B" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (11a) en lugar del compuesto (11) y el compuesto (42) en lugar del compuesto (13), respectivamente.

20 La "etapa 18C" se realiza haciendo reaccionar el compuesto (21a) con 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi([1,3,2]dioxaborolano) (que se menciona como bis(pinacolato)diboro) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (que se menciona como pinacolborano) en un disolvente inerte, en una atmósfera de gas inerte y en presencia de base y un catalizador de paladio. Esta etapa puede realizarse con referencia a, por ejemplo, The Journal of Organic Chemistry, 60, 7508 (1995) o The Journal of Organic Chemistry, 65, 164 (2000).

25 El disolvente inerte no inhibe la reacción y disuelve las materias primas hasta un determinado grado, incluyendo ejemplos hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; nitrilos tales como acetonitrilo; agua; y disolventes mezclados arbitrarios de los mismos, y preferiblemente tolueno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo.

Los ejemplos del gas inerte usado incluyen nitrógeno, helio y argón.

5 Los ejemplos del catalizador de paladio usado incluyen complejos de paladio orgánico tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, y preferiblemente cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio. Una cantidad molar de paladio usado como catalizado es, en general, de 0,0001 a 1 vez y preferiblemente de 0,005 a 0,3 veces basada en 1 mol del compuesto (21a).

10 Los ejemplos de la base usada incluyen acetatos de metales alcalinos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y preferiblemente acetato de sodio, acetato de potasio o trietilamina. Una cantidad molar de la base usada es, en general, de 1 a 10 veces y preferiblemente de 1 a 5 veces basada en 1 mol del compuesto (21a).

Una cantidad molar del bis(pinacolato)diboro o pinacolborano usado es, en general, de 1 a 5 veces y preferiblemente de 1 a 3 veces basada en 1 mol del compuesto (21a).

15 Aunque varía de acuerdo con los tipos y cantidades usadas de las materias primas, el disolvente y similares, la temperatura de reacción normalmente es de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 30 °C a 150 °C.

Aunque varía de acuerdo con la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 120 horas y preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

20 La "etapa 18D" es una llamada reacción de Suzuki, y es una etapa para preparar el compuesto (2h) haciendo reaccionar un compuesto (43) y un compuesto (44) en un disolvente inerte, en una atmósfera de gas inerte y en presencia de una base o un fluoruro y un catalizador de paladio. Esta etapa se realiza de conformidad con la "etapa 10C" mencionada anteriormente excepto por el uso del compuesto (44) en lugar del compuesto (21) y el compuesto (43) en lugar del compuesto (22), respectivamente.

El compuesto (44) es conocido o puede prepararse de conformidad con un método conocido a partir de un compuesto conocido.

25 Los compuestos diana formados en cada una de las reacciones mencionadas anteriormente pueden obtenerse a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con métodos habituales. Por ejemplo, después de neutralizar adecuadamente la mezcla de reacción, o eliminar los insolubles por filtración en el caso de que dichos insolubles estén presentes, se añade un disolvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, seguido de aclarado con agua, separación de la capa orgánica que contiene el compuesto diana, secado con un agente de secado tal como sulfato de magnesio anhidro y separación por destilación del disolvente para obtener el compuesto diana.

30

35 El compuesto diana resultante puede separarse y purificarse según lo necesario combinando adecuadamente métodos habituales, cuyos ejemplos incluyen recristalización; reprecipitación; o un método habitualmente usado para separar y purificar compuestos orgánicos habituales (tal como cromatografía de adsorción usando un soporte tal como gel de sílice o alúmina; cromatografía de intercambio iónico; o cromatografía en columna en fase normal o inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (y, preferiblemente, cromatografía de líquidos de alto rendimiento)).

40 Aunque un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede convertirse en una sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con métodos habituales según lo necesario, también puede separarse directamente de la mezcla de reacción como una sal.

45 En el caso de usar un compuesto representado por la fórmula (1), o su sal farmacológicamente aceptable de la presente invención, como agente farmacéutico, el compuesto, o su sal farmacológicamente aceptable, en sí mismo puede administrarse (como un polvo en bruto), o puede administrarse por vía oral o parenteral (tal como administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraperitoneal, administración transcutánea, administración transtraqueal, administración intracutánea o administración subcutánea) en una forma tal como un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, gránulo, partículas finas, píldora, suspensión, emulsión, preparación transdérmica, supositorio, pomada, loción, inhalante e inyección, que se prepara mezclando con un vehículo o diluyente farmacológicamente aceptable y similares.

50 Estas preparaciones se preparan por métodos habitualmente conocidos usando aditivos tales como vehículos, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, emulsionantes, estabilizantes, rectificadores o diluyentes y similares.

Los ejemplos de vehículos incluyen vehículos orgánicos y vehículos inorgánicos. Los ejemplos de vehículos orgánicos incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, alfa-almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y pululano. Los ejemplos de vehículos inorgánicos incluyen anhídrido de

ácido silícico ligero; y sulfatos tales como sulfato de calcio.

Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico; sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D,L-leucina; lauril sulfato de sodio; ácido silícico sales como anhídrido de ácido silícico y ácido silícico hidratado; y los derivados de almidón mencionados anteriormente enumerados como ejemplos de los vehículos.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol y los compuestos mencionados anteriormente enumerados como ejemplos de los vehículos.

Los ejemplos de disgregantes incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de calcio reticulada internamente; polivinilpirrolidona reticulada; y almidón modificado químicamente o derivados de celulosa tales como carboximetil almidón y carboximetil almidón de sodio.

Los ejemplos de emulsionantes incluyen arcillas coloidales tales como bentonita y goma de abejas; tensioactivos aniónicos tales como lauril sulfato de sodio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos tales como éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitano polioxietilenados y ésteres de ácido graso de sacarosa.

Los ejemplos de estabilizantes incluyen ésteres del ácido para-hidroxibenzoico tales como para-hidroxibenzoato de metilo y para-hidroxibenzoato de propilo; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; anhídrido acético; y ácido sórbico.

Los ejemplos de rectificadores incluyen edulcorantes tales como sacarina de sodio y aspartamo; aromatizantes ácidos tales como ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico; y aromáticos tales como mentol, extracto de limón y extracto de naranja.

Los ejemplos de diluyentes incluyen compuestos habitualmente usados como diluyentes, tales como lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona o mezclas de los mismos.

Aunque la dosificación de un compuesto representado por la fórmula (1) o su sal farmacológicamente aceptable de la presente invención puede variarse de acuerdo con condiciones tales como los síntomas del paciente, su edad o peso corporal, la dosificación para adultos por administración en el caso de administración oral tiene un límite inferior de 0,001 mg/kg (preferiblemente 0,01 mg/kg) y un límite superior de 20 mg/kg (preferiblemente 10 mg/kg), mientras que la dosificación para adultos por administración en el caso de administración parenteral tiene un límite inferior de 0,0001 mg/kg (preferiblemente 0,0005 mg/kg) y un límite superior de 10 mg/kg (preferiblemente 5 mg/kg), administrada correspondientemente para los síntomas de 1 a 6 veces al día.

EJEMPLOS

Lo siguiente proporciona una explicación más detallada de la presente invención a través de ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos de ensayo de la misma.

[Ejemplo 1]

Hidrocioruro del ácido {6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético (compuesto ejemplificado n.º 1397)

1-(a) {(5-Bromo-6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino}acetato de terc-butilo

A una disolución de N-(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida (114 mg, 0,349 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 2-(d) en N,N-dimetilformamida (1,75 ml) se le añadió [(5-bromo-6-bromometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo (233 mg, que contenía 0,35 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo de referencia 1-(c) y carbonato de potasio (98,0 mg, 0,709 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua (5,3 ml) a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1→1:5 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (242 mg) como una espuma ligeramente amarilla. (Rendimiento: 96 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 725 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 9,04 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,06-8,00 (m,

3H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,49 (m, 5H), 7,37 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

1-(b) (terc-Butoxicarbonil{6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo

- 5 A una disolución de ({5-bromo-6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)-(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (239 mg, 0,329 mmol) obtenido en el ejemplo 1-(a) en etanol (3,3 ml) se le añadió trietilamina (322 µl, 2,31 mmol) y carbono con paladio activo al 10 % (55 % hidratado) (48 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Después de completarse la reacción, los insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1→1:10 (V/V)) y después a cromatografía en columna de fase inversa (columna; Megabond Elut™ C18 (fabricada por Varian, Inc.), eluyente; acetonitrilo:agua = 0:1→1:0 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (153 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 72%)

Espectro de masas (FAB, m/z): 647 (M⁺+1).

- 15 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 9,01 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,99 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,3, 0,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

1-(c) Hidrocloreto del ácido {6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético

- 20 A una disolución de (terc-butoxicarbonil{6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (150 mg, 0,232 mmol) obtenido en el ejemplo 1-(b) en cloruro de metileno (9,2 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,3 ml), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 23 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (144 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido blanco.

Valor de Rf: 0,52 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 491 (M⁺+1).

- 30 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,28 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,70 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,98 (ddd, J = 8,2, 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,41 (s, 2H).

[Ejemplo 2]

Ácido (6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 985)

- 35 2-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]-aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

- A una disolución de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida (686 mg, 2,07 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 4-(e) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (743 mg, 2,20 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), tri-n-butilfosfina (980 µl, 3,92 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (562 mg, 3,26 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 11 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 95:5→50:50 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,28 g) como una espuma blanca. (Rendimiento: 95 %)

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,95 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

2-(b) Hidrocloreto del ácido (6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino)acético

- 50 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (1,28 g, 1,96 mmol) obtenido en el ejemplo 2-(a) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/-1,4-dioxano (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente

durante 14 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió cloruro de metileno al residuo resultante, seguido de sonicación. Se recogió por filtración un sólido precipitado, y el sólido resultante se lavó con cloruro de metileno, seguido de secado a presión reducida a 60 °C para producir un producto en bruto (1,66 g) que contenía el compuesto del título de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido blanco.

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,03 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 8,2, 2,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (s, 2H).

10 2-(c) Ácido (6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético

Una disolución de hidrocloruro del ácido (6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético (1,61 g) (que contenía 1,90 mmol del compuesto del título de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 2-(b) en tetrahidrofurano (10 ml) se disolvió homogéneamente con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (12 ml). Después se añadió agua (40 ml), seguido del ajuste a pH 6,4 con ácido clorhídrico 1 N, y se recogió por filtración un sólido precipitado. El sólido resultante se lavó con agua, y después se secó a presión reducida a 60 °C para producir el compuesto del título (854 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 91 %)

Valor de Rf: 0,55 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,42 (s a, 0,6H), 8,84 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 5,6 Hz, 0,9H), 6,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

[Ejemplo 3]

25 Ácido (6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 977)

3-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]-aminometil)piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetil-piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (279 mg, 0,824 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-2-ilsulfonamida (275 mg, 0,830 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 5 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-il-sulfonamida para producir el compuesto del título (496 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 92 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 652 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,60 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,6, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 0,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

3-(b) Ácido (6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético

La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)-bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (490 mg, 0,752 mmol) obtenido en el ejemplo 3-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil{6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron tetrahidrofurano (10 ml), agua (20 ml) y una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio al residuo, seguido del ajuste a pH 12,0, y posteriormente los insolubles se retiraron por filtración. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al filtrado para ajustar el pH a 4,5, y se recogió por filtración un sólido precipitado. El sólido resultante se lavó con agua, y se secó a presión reducida a 50 °C para producir el compuesto del título (147 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 39 %)

Valor de Rf: 0,53 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,40 (s a, 0,7H), 8,65 (ddd, J = 4,6, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,81 (ddd, J = 7,8, 1,0, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 4,6, 1,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 0,9H),

6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

[Ejemplo 4]

Ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 936)

5 4-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]amino metil)piridin-2-il-amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de ([terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (101 mg, 0,298 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de 4-fluoro-N-[4-(tiazol-2-il)encil]bencenosulfonamida (105 mg, 0,301 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 6 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)encil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (181 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 91 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 669 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,88-7,85 (m, 3H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

4-(b) Hidrocloreto del ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-((4-fluorobenceno-sulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino]acetato de terc-butilo (175 mg, 0,261 mmol) obtenido en el ejemplo 4-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil(6-((6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)-amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (151 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido blanco.

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 8,07-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

25 4-(c) Ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(c) excepto por el uso de hidrocloreto del ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]-aminometil)piridin-2-il-amino)acético (148 mg, 0,248 mmol) obtenido en el ejemplo 4-(b) en lugar de hidrocloreto del ácido (6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético para producir el compuesto del título (122 mg) como un sólido pardo pálido. (Rendimiento: 95 %)

Valor de Rf: 0,66 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 513 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,5 Hz, 0,9H), 6,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

[Ejemplo 5]

Ácido (6-([4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)encil](4-fluorobencenosulfonil)aminometil)-piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1326)

40 5-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-([4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)encil](4-fluoro-bencenosulfonil)aminometil)piridin-2-il-amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (217 mg, 0,641 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-[4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)encil]-4-fluorobencenosulfonamida (225 mg, 0,641 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 7-(b) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)encil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (404 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 94 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 671 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,75-7,66 (m, 5H), 7,50 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,42 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

5-(b) Ácido (6-[[4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)bencil](4-fluorobencenosulfonil)aminometil]-piridin-2-ilamino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 3-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-[[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)bencil](4-fluorobencenosulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (202 mg, 0,301 mmol) obtenido en el ejemplo 5-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-2-ilsulfonil)(4-tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (138 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 89 %)

Valor de Rf: 0,54 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 515 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,41 (s a, 0,4H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 5,8 Hz, 0,9H), 6,37 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,1, 0,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,75 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 8,3 Hz, 2H).

[Ejemplo 6]

Hidrocloruro del ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético (compuesto ejemplificado n.º 546)

6-(a) {6-[(Bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino}acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (523 mg, 1,55 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-(bifenil-4-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida (501 mg, 1,54 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 8 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (934 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 94 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 645 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,96 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

6-(b) Hidrocloruro del ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético

A una disolución de ({6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (931 mg, 1,44 mmol) obtenido en el ejemplo 6-(a) en cloruro de metileno (14,4 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (7,2 ml), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición de cloruro de metileno al residuo, y se recogió por filtración un sólido precipitado. El sólido resultante se secó a presión reducida a temperatura ambiente para producir el compuesto del título (760 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 94 %)

Valor de Rf: 0,62 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 489 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,26 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 8,65 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 8,1, 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 4H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,99 (s, 2H).

[Ejemplo 7]

Hidrocloruro del ácido (6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 880)

7-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-[[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (143 mg, 0,423 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-[4-(pirazol-1-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida (133 mg, 0,423 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 9-(b) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (247 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 92 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 635 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,95 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

7-(b) Hidrocloreuro del ácido {6-[4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino}acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-[4-(pirazol-1-il)-bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (240 mg, 0,378 mmol) obtenido en el ejemplo 7-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (161 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 72 %)

Valor de Rf: 0,52 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 479 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,70 (ddd, J = 8,2, 2,1, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 8,2, 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

[Ejemplo 8]

Hidrocloreuro del ácido {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético (compuesto ejemplificado n.º 28)

8-(a) {6-[(Benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino}acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (252 mg, 0,745 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-(benzofuran-2-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida (215 mg, 0,747 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 10-(c) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (397 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 88 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 609 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

8-(b) Hidrocloreuro del ácido {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(b) excepto por el uso de {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-il-sulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino}acetato de terc-butilo (201 mg, 0,330 mmol) obtenido en el ejemplo 8-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (134 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 77 %)

Valor de Rf: 0,59 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 453 (M⁺+1). Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,28 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 8,70 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 5,3, 0,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,12 (s, 2H).

[Ejemplo 9]

Hidrocloreuro del ácido {6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético (compuesto ejemplificado n.º 605)

9-(a) {6-[(4-Bromobencil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino}acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (428 mg, 1,26 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b), y el uso de N-(4-bromobencil)piridin-3-ilsulfonamida (414 mg, 1,26 mmol) obtenida en el ejemplo

de referencia 11 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida para producir el compuesto del título (797 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 98 %)

5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,93 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,31 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 7,3, 0,4$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

9-(b) (terc-Butoxicarbonil{6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-il-sulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo

10 A una disolución de ({6-[(4-bromobencil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (185 mg, 0,285 mmol) obtenido en el ejemplo 9-(a) en tolueno (2 ml) se le añadió ácido 4-fluorofenilborónico (61,3 mg, 0,438 mmol), acetato de paladio (4,9 mg, 0,044 mmol), fosfato de tripotasio (202 mg, 0,953 mmol) y agua (0,2 ml), seguido de someterse a atmósfera de argón. Después, se añadió una disolución de triclorohexilfosfina en tolueno al 20 % (130 μl , 0,088 mmol) a la mezcla, y se agitó a 100 °C durante 2,5 horas en atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (178 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 94 %)

15 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,96 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,31 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 7,3, 0,6$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

9-(c) Hidrocloruro del ácido {6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(b) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (173 mg, 0,261 mmol) obtenido en el ejemplo 9-(b) en lugar de [terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (134 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 89 %)

30 Valor de Rf: 0,62 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 507 ($M^+ + 1$). Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , δ ppm): 9,29 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 9,01 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,69 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (ddd, $J = 8,2, 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,0, 7,3$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

35 [Ejemplo 10]

Hidrocloruro del ácido {6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético (compuesto ejemplificado n.º 681)

10-(a) (terc-Butoxicarbonil{6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 9-(b) excepto por el uso de ({6-[(4-bromobencil)(piridin-3-ilsulfonil)-aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (187 mg, 0,289 mmol) obtenido en el ejemplo 9-(a), y el uso de ácido 4-clorofenilborónico (70,6 mg, 0,452 mmol) en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico para producir el compuesto del título (166 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 84 %)

45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,96 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,31 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,8$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,3, 0,6$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

10-(b) Hidrocloruro del ácido {6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético

50 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(b) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (163 mg, 0,240 mmol) obtenido en el ejemplo 10-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (133 mg) como un

sólido blanco. (Rendimiento: 93 %)

Valor de Rf: 0,64 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 523 (M⁺+1).

5 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,31 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,1, 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 7,3 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

[Ejemplo 11]

Trifluoroacetato del ácido (6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 985)

10 11-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-((piridin-3-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo (126 mg, 0,263 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)encil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(tiazol-2-il)encilico (49,7 mg, 0,260 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxi-metilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (145 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 85 %)

Este compuesto mostró el mismo espectro de RMN de ¹H que el de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo obtenido en el ejemplo 2-(a).

20 11-(b) Trifluoroacetato del ácido (6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético

25 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)encil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (135 mg, 0,207 mmol) obtenido en el ejemplo 11-(a) en cloruro de metileno (1,23 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (1,02 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en fase inversa (columna; Megabond Elut™ C18 (fabricada por Varian, Inc.), eluyente; una disolución acuosa al 1,0 % de trietilamina→acetónitrilo:una disolución acuosa al 0,5 % de ácido trifluoroacético = 1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (35 mg) como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento: 24 %)

30 Valor de Rf: 0,52 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M⁺+1).

35 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,95 (s, 2H).

[Ejemplo 12]

Hidrocioruro del ácido {6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético (compuesto ejemplificado n.º 186)

40 12-(a) (terc-Butoxicarbonil(6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)-(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo

45 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-((piridin-3-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo (100 mg, 0,209 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)encil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de (6-clorobenzo[b]tiofen-2-il)metanol (véase la publicación internacional WO 99/37304A, 41,5 mg, 0,209 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxi-metilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (144 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un líquido ligeramente amarillo.

Espectro de masas (FAB, m/z): 659 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,98 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz,

1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

12-(b) Hidrocloreuro del ácido {6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-ilamino}acético

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1-(c) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(6-clorobenzo[b]-tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (144 mg, 0,218 mmol) obtenido en el ejemplo 12-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil{6-[(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (110 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 88 %)

10 Valor de Rf: 0,64 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 503 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,22 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,2, 5,2, 0,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H).

[Ejemplo 13]

Hidrocloreuro del ácido {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético (compuesto ejemplificado n.º 132)

20 13-(a) {6-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (126 mg, 0,263 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de benzo[b]tiofen-2-ilmetanol (43,2 mg, 0,263 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (153 mg) como un líquido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 93 %)

30 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,99 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,28 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

13-(b) Hidrocloreuro del ácido {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(b) excepto por el uso de {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (150 mg, 0,240 mmol) obtenido en el ejemplo 13-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (96,1 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 74 %)

Valor de Rf: 0,60 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 469 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,27 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 8,66 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,1, 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

[Ejemplo 14]

Hidrocloreuro del ácido (6-[[4-(piridazin-4-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 1203)

45 14-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-[[4-(piridazin-4-il)bencil](piridin-3-il-sulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (158 mg, 0,330 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y usando

alcohol 4-(piridazin-4-il)bencilico (60,2 mg, 0,323 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 13 en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (152 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 73 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 647 (M⁺+1).

- 5 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 9,44 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 9,23 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,4, 2,5 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

14-(b) Hidrocloruro del ácido (6-[[4-(piridazin-4-il)bencil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acético

- 10 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-[[4-(piridazin-4-il)bencil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (150 mg, 0,232 mmol) obtenido en el ejemplo 14-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil{6-[[6-fenilpiridazin-3-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetona al residuo resultante, seguido de concentración de nuevo a presión reducida para producir el compuesto del título (137 mg) como un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 98 %)
- 15

Valor de Rf: 0,38 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 491 (M⁺+1).

- 20 Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,91 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 9,58 (dd, J = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 8,63 (ddd, J = 8,2, 2,0, 1,5 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,92 (ddd, J = 8,2, 5,2, 0,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,17 (s, 2H).

[Ejemplo 15]

- 25 Hidrocloruro del ácido {6-[[6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético (compuesto ejemplificado n.º 361)

15-(a) (terc-Butoxicarbonil{6-[[6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo

- 30 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil {6-[[piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (69,4 mg, 0,145 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de (6-metoxibenzo[b]-tiofen-2-il)metanol (véase la publicación internacional WO 2006/106711A, 33,9 mg, 0,175 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometilpiridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con tolueno. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida.
- 35 El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1→1:1 (V/V)) y después a cromatografía en columna de fase inversa (columna; Megabond Elut™ C18 (fabricada por Varian, Inc.), eluyente; acetonitrilo:agua = 1:1→1:0 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (73,8 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 78 %)

- 40 Espectro de masas (FAB, m/z): 655 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,99 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, 0,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

- 45 15-(b) Hidrocloruro del ácido {6-[[6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético

- 50 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1-(c) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[[6-metoxibenzo[b]-tiofen-2-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (72,6 mg, 0,111 mmol) obtenido en el ejemplo 15-(a) en lugar de (terc-butoxicarbonil{6-[[6-fenilpiridazin-3-ilmetil]piridin-3-ilsulfonil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (63,1 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 99 %)

Valor de Rf: 0,59 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 499 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 9,18 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,1, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

[Ejemplo 16]

Ácido (6-{{(piridin-2-ilsulfonil)}[4-(tiazol-4-il)-bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 1090)

16-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-ilsulfonil)}[4-(tiazol-4-il)-bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-{{(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino}acetato de terc-butilo (200 mg, 0,418 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(tiazol-4-il)bencilico (79,9 mg, 0,418 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 15-(b) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (240 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 88 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 652 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 7,7, 1,1, 0,9 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,6, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

16-(b) Ácido (6-{{(piridin-2-ilsulfonil)}[4-(tiazol-4-il)-bencil]aminometil}piridin-2-il-amino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 3-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-il-sulfonil)}[4-(tiazol-4-il)-bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (230 mg, 0,353 mmol) obtenido en el ejemplo 16-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-ilsulfonil)}[4-(tiazol-2-il)-bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (93,5 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 53 %)

Valor de Rf: 0,50 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,42 (s a, 0,6H), 9,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,81 (ddd, J = 7,8, 0,9, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 0,9H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

[Ejemplo 17]

Hidrocloreto del ácido {6-{{(bifenil-4-ilmetil)}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino}acético (compuesto ejemplificado n.º 538)

17-(a) {6-{{(Bifenil-4-ilmetil)}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-{{(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino}acetato de terc-butilo (100 mg, 0,209 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de 4-bifenilmetanol (38,8 mg, 0,211 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (116 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 86 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 645 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,60 (ddd, J = 4,7, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 7,8, 1,2, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,8, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 5H), 7,39 (ddd, J = 7,6, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

17-(b) Hidrocloreto del ácido {6-{{(bifenil-4-ilmetil)}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino}acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14-(b) excepto por el uso de

{6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (113 mg, 0,175 mmol) obtenido en el ejemplo 17-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-[(4-piridazin-4-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (93,9 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido blanco.

5 Valor de Rf: 0,62 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 489 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 8,76 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 7,6, 1,2, 1,1 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

10 [Ejemplo 18]

Hidrocloreto del ácido (6-[(piridin-2-ilsulfonil)]4-(pirimidin-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 1266)

18-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-[(piridin-2-ilsulfonil)]4-(pirimidin-2-il)-bencil]aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (157 mg, 0,328 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y usando alcohol 4-(pirimidin-2-il)bencílico (60,8 mg, 0,327 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 16 en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometil-piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (144 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 68 %)

20

Espectro de masas (FAB, m/z): 647 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,60 (ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 7,82 (ddd, J = 7,7, 1,1, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 7,7, 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,6, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,18 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

25

18-(b) Hidrocloreto del ácido (6-[(piridin-2-ilsulfonil)]4-(pirimidin-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-[(piridin-2-il-sulfonil)]4-(pirimidin-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (142 mg, 0,220 mmol) obtenido en el ejemplo 18-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-[(4-piridazin-4-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino]-acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (136 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido ligeramente amarillo.

30

Valor de Rf: 0,45 (n-butanol:ácido acético:agua = 3: 1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 491 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, δ ppm): 8,86 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,78 (ddd, J = 4,7, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 9,1, 7,4, Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,1, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

35

[Ejemplo 19]

Ácido (6-[(4-(piridin-2-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)-acético (compuesto ejemplificado n.º 1158)

40 19-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-[(4-(piridin-2-il)bencil](piridin-3-il-sulfonil)aminometil]piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo (934 mg, 1,95 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(piridin-2-il)bencílico (397 mg, 2,14 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (1,76 g) (contenido puro 1,26 g) de forma sustancialmente cuantitativa como un aceite amarillo.

45

Espectro de masas (FAB, m/z): 646 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,96 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,87

(ddd, J = 8,1, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 8,1, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 7,1, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

19-(b) Ácido (6-{{4-(piridin-2-il)bencil}}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético

- 5 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-{{4-(piridin-2-il)bencil}}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (1,76 g)(que contenía 1,95 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 19-(a) en tetrahidrofurano (5,6 ml) se le añadió agua (5,6 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2,3 ml), seguido de agitación a 65 °C durante 4,5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. Después de que el concentrado se ajustara a pH 10,9 con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, los insolubles se retiraron por filtración. El filtrado entonces se ajustó a pH 5,6 con ácido clorhídrico 1 N, seguido de la adición de acetato de etilo. Se recogió por filtración un filtrado precipitado, y después se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (553 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 58 %)

Valor de Rf: 0,35 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 490 (M⁺+1).

- 15 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 9,11 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,67 (ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,9, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,64 (ddd, J = 7,9, 1,0, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

[Ejemplo 20]

- 20 Ácido (6-{{(piridin-3-ilsulfonil)}[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]aminometil}piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1461)

20-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-{{(piridin-3-ilsulfonil)}[4-(1,2,4-triazol-1-il)-bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo (840 mg, 1,76 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(d) en lugar de N-[4-(triazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(triazol-1-il)bencilico (342 mg, 1,95 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (938 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 84 %)

- 30 Espectro de masas (FAB, m/z): 636 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,96 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

- 35 20-(b) Ácido (6-{{(piridin-3-ilsulfonil)}[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]aminometil}piridin-2-ilamino)acético

- 40 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 19-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-3-ilsulfonil)}[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (936 mg, 1,47 mmol) obtenido en el ejemplo 20-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{{4-(piridin-2-il)bencil}}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se ajustó a pH 4,5 con una disolución acuosa 6 N de hidróxido de sodio, y se recogió por filtración un sólido precipitado. Se añadió acetona (1,3 ml) al producto en bruto, seguido de agitación a 50 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración un filtrado precipitado, y después se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (618 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 88 %)

- 45 Valor de Rf: 0,36 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 480 (M⁺+1).

- 50 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 9,27 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

[Ejemplo 21]

Ácido (6-{{4-(pirazol-1-il)bencil}}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 876)

21-(a) [terc-butoxicarbonil(6-{{4-(pirazol-1-il)bencil}}(piridin-2-il-sulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (622 mg, 1,30 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(pirazol-1-il)bencílico (225 mg, 1,29 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (757 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 92 %)

10 Espectro de masas (FAB, m/z): 635 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,61 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,8, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,8, 0,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,4, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 2,4, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

15 21-(b) Ácido (6-{{4-(pirazol-1-il)bencil}}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acético

La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 19-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{{4-(pirazol-1-il)bencil}}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (440 mg, 0,611 mmol) obtenido en el ejemplo 21-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{{4-(piridin-2-il)bencil}}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se ajustó a pH 4,5 con una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió acetato de etilo (4 ml) y éter diisopropílico (16 ml), seguido de sonicación a 40 °C durante 15 minutos. El disolvente retiró por destilación a presión reducida, y después se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (542 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 97 %)

25 Valor de Rf: 0,48 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 479 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,41 (s a, 0,8H), 8,65 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 7,8, 1,1, 0,9 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

[Ejemplo 22]

Ácido (6-{{4-(5-metiltiazol-2-il)bencil}}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1446)

22-(a) {{6-{{4-(4-Bromobencil}}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il}}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo (3,00 g, 6,27 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 14 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-bromobencílico (1,29 g, 6,90 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (4,16 g) de forma sustancialmente cuantitativa como un aceite amarillo pálido.

40 Espectro de masas (CI, m/z): 647 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,59 (ddd, J = 4,6, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,15-7,1,0 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

45 22-(b) [terc-Butoxicarbonil(6-{{(piridin-2-ilsulfonil)}4-(4,4,5,5-tetrametil-1,1,3,2)dioxaborolan-2-il}}bencil]aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo

50 A una disolución de {{6-{{4-(4-bromobencil}}(piridin-2-ilsulfonil)amino-metil}piridin-2-il}}terc-butoxicarbonilamino)acetato de terc-butilo (4,15 g, 6,41 mmol) obtenido en el ejemplo 22-(a) en 1,4-dioxano (42 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,28 g, 9,98 mmol), complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio · cloruro de metileno (105 mg, 0,129 mmol) y acetato de potasio (1,88 g, 19,2 mmol), seguido de agitación a 85 °C durante 31 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con

acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:0→7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (3,76 g) como una espuma blanca. (Rendimiento: 84 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 695 ($M^{+}+1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,59 (ddd, $J = 4,7, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 7,7, 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 7,7, 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 7,3, 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 7,4, 0,6$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

22-(c) [terc-Butoxicarbonil(6-{[4-(5-metiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

A [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (404 mg) (que contenía 0,577 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 22-(b) se le añadió 2-bromo-5-metiltiazol (212 mg, 1,19 mmol), un disolvente mezclado (tolueno:etanol = 7:3 (V/V), 11,5 ml) y un disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,58 ml), que se desgasificó a presión reducida, seguido de sustitución de argón. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (66,6 mg, 0,0576 mmol), seguido de agitación a 90 °C durante 24 horas en atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con tolueno. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:0→3:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (291 mg) como un aceite amarillo. (Rendimiento: 76 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 666 ($M^{+}+1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,59 (ddd, $J = 4,7, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $J = 7,9, 1,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J = 7,2, 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 7,3, 0,7$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

22-(d) Ácido (6-{[4-(5-metiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético

La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 19-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(5-metiltiazol-2-il)encil](piridin-2-il-sulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (269 mg, 0,404 mmol) obtenido en el ejemplo 22-(c) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(piridin-2-il)encil]-(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) a la disolución de reacción, después se ajustó a pH 10,9 con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y posteriormente los insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se ajustó a pH 5,6 con ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter terc-butil metílico (1 ml) y éter diisopropílico (10 ml), seguido de sonicación. Se recogió por filtración un filtrado precipitado, y después se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (113 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 55 %)

Valor de Rf: 0,51 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 510 ($M^{+}+1$).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 8,64 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,95 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,2, 7,2$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 5,4$ Hz, 0,9H), 6,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,49(s, 3H).

[Ejemplo 23]

Ácido (6-{[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1453)

23-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-{[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (490 mg, que contenía 0,700 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 22-(b), y el uso de 2-bromo-4,5-dimetiltiazol (282 mg, 1,47 mmol) en lugar de 2-bromo-5-metiltiazol para producir el

compuesto del título (392 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 82 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 678 (M-1).

5 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,59 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,1, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,4, 0,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,41-2,36 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

23-(b) Ácido (6-{[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}-piridin-2-ilamino)acético

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 21-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (385 mg, 0,566 mmol) obtenido en el ejemplo 23-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(pirazol-1-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]-acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (266 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 90 %)

Valor de Rf: 0,51 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 522 (M-1).

15 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 8,64 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 7,8, 1,1, 0,9 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 5,4 Hz, 0,9H), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,31 (d, J = 0,7 Hz, 3H).

[Ejemplo 24]

20 Ácido (6-{[4-(5-clorotiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1439)

24-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-{[4-(5-clorotiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{(piridin-2-il-sulfonil)[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (404 mg, que contenía 0,577 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 22-(b), y el uso de 2-bromo-5-clorotiazol (véase el documento US2007/300939A) (230 mg, 1,16 mmol) en lugar de 2-bromo-5-metiltiazol para producir el compuesto del título (277 mg) como una espuma naranja. (Rendimiento: 70 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 686 (M⁺+1).

30 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,61-8,58 (m, 1H), 7,84-7,62 (m, 6H), 7,47-7,30 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

24-(b) Ácido (6-{[4-(5-clorotiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22-(d) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(5-clorotiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (265 mg, 0,386 mmol) obtenido en el ejemplo 24-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-{[4-(5-metiltiazol-2-il)encil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il)-amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (135 mg) como un sólido ligeramente pardo. (Rendimiento: 66 %)

Valor de Rf: 0,55 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 530 (M⁺+1).

40 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 8,64 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,59 (ddd, J = 7,7, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 6,70 (s a, 0,8H), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,79 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

[Ejemplo 25]

45 Ácido (6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)encil]aminometil}-piridin-2-ilamino)acético (compuesto ejemplificado n.º 1024)

25-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)encil]aminometil}piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22-(c) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (490 mg, que contenía 0,700 mmol de un contenido puro) obtenido en el ejemplo 22-(b), y el uso de 2-bromo-4-trifluorometiltiazol (véase la publicación internacional WO 2005/077912A) (341 mg, 1,47 mmol) en lugar de 2-bromo-5-metiltiazol para producir el compuesto del título (454 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 90 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 718 (M⁻1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,63-8,60 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,79 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

25-(b) Ácido (6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-ilamino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 21-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (440 mg, 0,611 mmol) obtenido en el ejemplo 25-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-((4-(pirazol-1-il)bencil)piridin-2-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (293 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 85 %)

Valor de Rf: 0,58 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 562 (M⁻1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 8,65 (ddd, J = 4,6, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,96 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,82 (ddd, J = 7,8, 1,0, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 7,7, 4,6, 1,0 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,4 Hz, 0,9H), 6,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

[Ejemplo 26]

Ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético (compuesto ejemplificado n.º 856)

26-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)-bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 2-(a) excepto por el uso de (terc-butoxicarbonil(6-((4-fluorobencenosulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo (644 mg, 1,30 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 17 en lugar de N-[4-(tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida, y el uso de alcohol 4-(pirazol-1-il)bencílico (226 mg, 1,30 mmol) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiometilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (806 mg) como una espuma blanca. (Rendimiento: 95 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 652 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,91 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

26-(b) Ácido (6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil)piridin-2-ilamino)acético

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 21-(b) excepto por el uso de [terc-butoxicarbonil(6-((4-fluorobencenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (794 mg, 1,22 mmol) obtenido en el ejemplo 26-(a) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-((4-(pirazol-1-il)bencil)piridin-2-ilsulfonil)aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo para producir el compuesto del título (517 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 86 %)

Valor de Rf: 0,61 (n-butanol:ácido acético:agua = 3:1:1).

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 12,43 (s a, 0,7H), 8,47 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 5H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,8 Hz, 0,9H), 6,54 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

[Ejemplo 27]

(6-((Piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acetato de etilo (compuesto ejemplificado n.º 920)

5 A [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)-bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (120 mg, 0,184 mmol) obtenido en el ejemplo 3-(a) se le añadió una disolución 6 M de cloruro de hidrógeno/etanol (1 ml), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (81,0 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 84 %)

Valor de Rf: 0,58 (acetato de etilo).

Espectro de masas (FAB, m/z): 524 (M⁺+1).

15 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,62 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[Ejemplo 28]

20 (6-((Piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acetato de isopropilo (compuesto ejemplificado n.º 914)

25 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (200 mg, 0,307 mmol) obtenido en el ejemplo 3-(a) en isopropanol (1,5 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/-1,4-dioxano (1,5 ml), seguido de agitación a 40 °C durante 9 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (132 mg) (contenido puro: 118 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 80 %)

30 Valor de Rf: 0,62 (acetato de etilo).

Espectro de masas (FAB, m/z): 538 (M⁺+1).

35 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,62 (ddd, J = 4,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,7, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,09 (sept., J = 6,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

[Ejemplo 29]

(6-((Piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acetato de hexilo (compuesto ejemplificado n.º 1433)

40 A una disolución de ácido (6-((piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil)piridin-2-il-amino)acético (110 mg, 0,222 mmol) obtenido en el ejemplo 3-(b) en 1-hexanol (0,83 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0,83 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1→1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (119 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 92 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 580 (M⁺+1).

Valor de Rf: 0,67 (acetato de etilo).

50 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,62 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,7, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,15

(t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 6H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[Ejemplo 30]

(6-[[4-(Pirazol-1-il)encil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de etilo (compuesto ejemplificado n.º 1467)

- 5 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 27 excepto por el uso de hidrocloreto del ácido (6-[[4-(pirazol-1-il)encil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)-acético (21,6 mg, 0,0367 mmol) obtenido en el ejemplo 7-(b) en lugar de [terc-butoxicarbonil(6-[[4-(piridin-2-ilsulfonil)]4-(tiazol-2-il)encil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de terc-butilo. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (17,6 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 95 %)

Valor de Rf: 0,32 (acetato de etilo).

Espectro de masas (FAB, m/z): 507 (M⁺+1).

- 15 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8, 0,5 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,78 (s a, 0,8H), 4,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[Ejemplo 31]

- 20 (6-[[4-(Pirazol-1-il)encil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de isopropilo (compuesto ejemplificado n.º 1473)

- 25 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo 29 excepto por el uso de hidrocloreto del ácido (6-[[4-(pirazol-1-il)encil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino)-acético (25,8 mg, 0,0439 mmol) obtenido en el ejemplo 7-(b) en lugar de ácido (6-[[4-(piridin-2-ilsulfonil)]4-(tiazol-2-il)encil]aminometil]piridin-2-il-amino)-acético, y el uso de isopropanol (0,20 ml) en lugar de 1-hexanol. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (20,6 mg) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 90 %)

- 30 Valor de Rf: 0,39 (acetato de etilo).

Espectro de masas (FAB, m/z): 521 (M⁺+1).

- 35 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,98 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,32 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (sept., J = 6,3 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Los compuestos usados para los ejemplos se sintetizaron de la siguiente manera.

[Ejemplo de referencia 1]

[(5-Bromo-6-bromometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo

- 40 1-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-metilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

- 45 A una disolución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metilpiridina (723 mg, 3,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (11,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 55 %) (0,18 g, 4,2 mmol) en porciones mientras se enfriaba en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (0,62 ml, 4,2 mmol) mientras se enfriaba en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=10:1→5:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,14 g) de forma sustancialmente cuantitativa como un líquido incoloro.

Espectro de masas (EI, m/z): 322 (M⁺).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

1-(b) [(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo

- 5 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-metilpiridin-2-il)amino]-acetato de terc-butilo (477 mg, 1,48 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 1-(a) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió NBS (398 mg, 2,24 mmol), seguido de agitación a 40 °C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1→5:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (565 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 95 %)

Espectro de masas (EI, m/z): 400 (M⁺).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

1-(c) [(5-Bromo-6-bromometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]-acetato de terc-butilo

- 15 A una disolución de [(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo (560 mg, 1,40 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 1-(b) en 1,2-dicloroetano (4,7 ml) se le añadió NBS (373 mg, 2,10 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (10 mg, 0,052 mmol), seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=20:1→10:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir una mezcla (355 mg) que contenía el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo. (Rendimiento: 38 %)

Espectro de masas (EI, m/z): 478 (M⁺).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,75 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

[Ejemplo de referencia 2]

- 25 N-(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida

2-(a) 3-Bromometil-6-fenilpiridazina

- 30 A una disolución de 3-metil-6-fenilpiridazina (925 mg, 5,43 mmol) en 1,2-dicloroetano (28 ml) se le añadió NBS (1,07 g, 6,01 mmol) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (67,3 mg, 0,271 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. Durante la reacción, se añadió adicionalmente 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (134 mg, 0,540 mmol) en dos porciones. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1→0:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (449 mg) como un sólido ligeramente pardo. (Rendimiento: 33 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 249 (M⁺+1).

- 35 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,13-8,07 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 4,80 (s, 2H).

2-(b) 3-[Bis(terc-butoxicarbonil)aminometil]-6-fenilpiridazina

- 40 A una disolución de 3-bromometil-6-fenilpiridazina (120 mg, 0,482 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 2-(a) en N,N-dimetilformamida (1,57 ml) se le añadió iminodicarboxilato de di-terc-butilo (127 mg, 0,585 mmol) y carbonato de potasio (134 mg, 0,970 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1→1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (180 mg) como un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 97 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 386 (M⁺+1).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,10-8,07 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

2-(c) Hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina

A una disolución de 3-[bis(terc-butoxicarbonil)aminometil]-6-fenilpiridazina (178 mg, 0,462 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 2-(b) en cloruro de metileno (2,33 ml) se le añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,33 ml, 9,32 mmol), seguido de agitación a 30 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (122 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido ligeramente pardo.

Espectro de masas (Cl, m/z): 186 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , δ ppm): 8,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 4,57 (s, 2H).

2-(d) N-(6-Fenilpiridazin-3-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida

10 A una disolución de hidrocloreto de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina (121 mg) (que contenía 0,458 mmol de un contenido puro) obtenida en el ejemplo de referencia 2-(c) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió trietilamina (0,26 ml, 1,8 mmol) y cloruro de 3-piridilsulfonilo (véase *The Journal of Organic Chemistry*, 54, 389 (1989)) (83,2 mg, 0,468 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; acetato de etilo:acetonitrilo=1:0→0:1 (V/V), después cloroformo), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (130 mg) como un sólido ligeramente pardo. (Rendimiento: 87 %)

20 Espectro de masas (Cl, m/z): 327 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 9,11 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,19 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,42 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 4,57 (s, 2H).

[Ejemplo de referencia 3]

25 [terc-Butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

3-(a) [terc-butoxicarbonil(6-etoxicarbonilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

30 A una disolución de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 55 %) (15,7 g, 0,360 mol) en N,N-dimetilformamida (362 ml) se le añadió gota a gota una disolución de 6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-2-carboxilato de etilo (véase la publicación internacional WO 2006/074884A) (81,2 g, 0,305 mol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) durante 20 minutos mientras se enfriaba en hielo en una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (54,0 ml, 0,366 mol) durante 10 minutos mientras se enfriaba en hielo, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa en que se disolvió cloruro de amonio (1,77 g, 33,0 mmol) en agua (300 ml), seguido de extracción con tolueno. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1→4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (108 g) como un líquido amarillo pálido. (Rendimiento: 93 %)

40 Espectro de masas (Cl, m/z): 381 ($M^+ + 1$). Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,8, 7,6$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,40 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-(b) [terc-Butoxicarbonil(6-hidroximetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

45 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-etoxicarbonilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (98,8 g, 0,260 mol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(a) en etanol (195 ml), se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de calcio (34,6 g, 0,312 mol) en etanol (195 ml) durante 20 minutos mientras se enfriaba en hielo. Después se añadió gota a gota una disolución 3 M de borohidruro de sodio/éter dimetilico de tetraetilenglicol (105 ml, 0,315 mol) durante 20 minutos a 35 °C o inferior, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa de ácido acético (17,8 ml) en agua (195 ml) durante 10 minutos mientras se enfriaba en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió agua (315 ml), seguido de extracción con tolueno. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y después una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2 (V/V)), y las

fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (81,1 g) como un líquido amarillo pálido. (Rendimiento: 92 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 339 ($M^+ + 1$).

5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 7,4$ Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

[Ejemplo de referencia 4]

N-[4-(Tiazol-2-il)encil]piridin-3-ilsulfonamida

4-(a) Alcohol 4-(tiazol-2-il)encilico

10 A 4-(tiazol-2-il)benzaldehído (véase el documento JP 2001-519414A) (1,57 g, 8,30 mmol) se le añadió etanol (20 ml), tetrahidrofurano (0,46 ml), y después borohidruro de sodio (157 mg, 4,15 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1→1:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,49 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 94 %)

15 Espectro de masas (CI, m/z): 192 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,94-7,89 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

20 4-(b) Bromuro de 4-(tiazol-2-il)encilo

A una disolución de alcohol 4-(tiazol-2-il)encilico (1,31 g, 6,85 mmol) obtenido en 4-(a) en tetrahidrofurano (55,8 ml) se le añadió trifenilfosfina (1,80 g, 8,90 mmol) y NBS (1,59 g, 8,93 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,26 g) como un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 72 %)

30 Espectro de masas (CI, m/z): 254 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,98-7,92 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H).

4-(c) 2-[4-[Bis(terc-butoxicarbonil)aminometil]fenil]tiazol

35 A una disolución de bromuro de 4-(tiazol-2-il)encilo (1,25 g, 4,92 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(b) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se le añadió iminodicarboxilato de di-terc-butilo (1,28 g, 5,89 mmol) y carbonato de potasio (1,35 g, 9,76 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (2,05 g) de forma sustancialmente cuantitativa como un aceite incoloro.

40 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,95-7,89 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

45 4-(d) Hidrocloruro de 4-(tiazol-2-il)encilamina

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(c) excepto por el uso de 2-[4-[bis(terc-butoxicarbonil)aminometil]-fenil]tiazol (1,91 g, 4,89 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(c) en lugar de 3-[bis(terc-butoxicarbonil)aminometil]-6-fenilpiridazina para producir un producto en bruto (1,37 g) que contenía el compuesto del título de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido blanco.

50 Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 8,56 (s a, 2H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J =$

3,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H).

4-(e) N-[4-(Tiazol-2-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo (495 mg, 2,79 mmol), y el uso de hidrocloreuro de 4-(tiazol-2-il)bencilamina (687 mg, 2,61 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(d) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (689 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 80 %)

Espectro de masas (Cl, m/z): 332 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 4,13 (s, 2H).

[Ejemplo de referencia 5]

N-[4-(Tiazol-2-il)bencil]piridin-2-ilsulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 2-piridilsulfonilo (véase Heterocycles, 28, 1115 (1989)) (220 mg, 1,24 mmol) en lugar de cloruro de 3-piridilsulfonilo, y el uso de hidrocloreuro de 4-(tiazol-2-il)bencilamina (300 mg, 1,14 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(d) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (284 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 75 %)

Espectro de masas (Cl, m/z): 332 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,66 (ddd, $J = 4,6, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,98 (ddd, $J = 7,9, 1,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 4H), 7,47 (ddd, $J = 7,6, 4,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 5,59 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H).

[Ejemplo de referencia 6]

4-Fluoro-N-[4-(tiazol-2-il)bencil]bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (278 mg, 1,42 mmol) en lugar de cloruro de 3-piridilsulfonilo, y el uso de hidrocloreuro de 4-(tiazol-2-il)bencilamina (364 mg, 1,38 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4-(d) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (411 mg) como un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 85 %)

Espectro de masas (Cl, m/z): 349 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 8,29 (s a, 0,8H), 7,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 4H), 7,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 4,06 (s, 2H).

[Ejemplo de referencia 7]

N-[4-(4,5-Dihidrotiazol-2-il)bencil]-4-fluorobencenosulfonamida

7-(a) N-(4-Cianobencil)-4-fluorobencenosulfonamida

La reacción se realizó de la misma manera que en un ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1,18 g, 6,06 mmol) en lugar de cloruro de 3-piridilsulfonilo, y el uso de hidrocloreuro de 4-cianobencilamina (1,00 g, 5,93 mmol) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante disuelto en una pequeña cantidad de cloruro de metileno se le añadió hexano, y se recogió por filtración un sólido precipitado. El sólido resultante se secó a presión reducida a 60 °C para producir el compuesto del título (1,54 g) como un sólido ligeramente pardo. (Rendimiento: 89 %)

Espectro de masas (Cl, m/z): 291 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,92-7,83 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H).

7-(b) N-[4-(4,5-Dihidrotiazol-2-il)bencil]-4-fluorobencenosulfonamida

5 A una disolución de N-(4-cianobencil)-4-fluorobenzenosulfonamida (1,23 g, 4,24 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 7-(a) en etanol (5 ml) se le añadió 2-aminoetano-tiol (0,426 g, 5,52 mmol), que se desgasificó a presión reducida, seguido de sustitución con argón. Esta mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:acetato de etilo = 7:3 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,32 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 89 %)

10 Espectro de masas (Cl, m/z): 351 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,91-7,83 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,25-7,13 (m, 4H), 4,82 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 8,4 Hz, 2H).

[Ejemplo de referencia 8]

N-(Bifenil-4-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida

15 La reacción se realizó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo (890 mg, 5,01 mmol), y el uso de (bifenil-4-ilmetil)amina (1,01 g, 5,51 mmol) en lugar de hidrocloreto de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 1:1 (V/V)→cloroformo:acetato de etilo = 1:1 (V/V)→acetato de etilo), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al producto en bruto resultante se le añadió cloruro de metileno (5 ml) y éter diisopropílico (10 ml), seguido de reposo durante 1 hora. Se recogió por filtración un filtrado precipitado, y se secó a presión reducida a 35 °C para producir el compuesto del título (1,49 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 92 %)

25 Espectro de masas (Cl, m/z): 325 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 9,09 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57-7,31 (m, 8H), 7,29-7,23 (m, 2H), 4,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

[Ejemplo de referencia 9]

30 N-[4-(Pirazol-1-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida

9-(a) 4-(Pirazol-1-il)bencilamina

35 A 4-(pirazol-1-il)benzocarbonitrilo (véase la publicación internacional WO 2005/095343A) (1,46 g, 8,63 mmol) se le añadió una disolución de complejo de borano y tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (93 ml, 93 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, se añadió metanol (14 ml) a la disolución de reacción, seguido de concentración a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 6 N (265 ml) al residuo, seguido de calentamiento adicional a reflujo durante 3 horas. Después de que esta disolución se concentrara a presión reducida, se añadió una pequeña cantidad de agua. La disolución resultante se ajustó a pH 11 con una disolución acuosa al 30 % de hidróxido de sodio mientras se enfriaba en hielo, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28 % = 90:10:1 (V/V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,24 g) como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento: 83 %)

40 Espectro de masas (Cl, m/z): 174 ($M^+ + 1$).

45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,91 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H).

9-(b) N-[4-(Pirazol-1-il)bencil]piridin-3-ilsulfonamida

50 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo (150 mg, 0,845 mmol), y el uso de 4-(pirazol-1-il)bencilamina (133 mg, 0,767 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 9-(a) en lugar de hidrocloreto de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (186 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 77 %)

Espectro de masas (Cl, m/z): 315 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,98 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,10 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,42 (1H, ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,46 (dd, $J = 2,5, 1,8$ Hz, 1H), 5,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

5 [Ejemplo de referencia 10]

N-(Benzofuran-2-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida

10-(a) 2-Benzofuran carbaldehído oxima

10 A una disolución de 2-benzofuran carbaldehído (1,00 g, 6,85 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió cloruro de hidroxilamonio (530 mg, 7,63 mmol) y piridina (2,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante, seguido de lavado secuencialmente con una disolución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato de potasio, una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,07 g) como un sólido blanco.

15 (Rendimiento: 97 %)

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,47 y 7,81 (s a, total 1H), 8,14 y 7,67 (s, total 1H), 7,69 y 6,96 (d, $J = 0,9$ Hz, total 1H), 7,67 y 7,60 (ddd, $J = 7,7, 1,2, 0,9$ Hz, total 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,43-7,22 (m, 2H).

10-(b) (Benzofuran-2-ilmetil)amina

20 A una disolución de 2-benzofuran carbaldehído oxima (1,07 g, 6,64 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 10-(a) en etanol (30 ml) se le añadió carbono con paladio activo al 10 % (50 % hidratado) (0,75 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas en atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Después de completarse la reacción, los insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacaco acuoso al 28 % = 190:10:1 (V/V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (0,21 g) como un aceite amarillo pálido. (Rendimiento: 21 %)

25

Espectro de masas (CI, m/z): 147 (M^+).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,54-7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,54-6,51 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H).

10-(c) N-(Benzofuran-2-ilmetil)piridin-3-ilsulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo (154 mg, 0,867 mmol), y el uso de (benzofuran-2-ilmetil)amina (128 mg, 0,870 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 10-(b) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (239 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 96 %)

35 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 8,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,13 (ddd, $J = 8,0, 1,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,30 (s, 2H).

[Ejemplo de referencia 11]

N-(4-Bromobencil)piridin-3-ilsulfonamida

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2-(d) excepto por el uso de cloruro de 3-piridilsulfonilo (300 mg, 1,69 mmol), y el uso de hidrocloreuro de 4-bromobencilamina (342 mg, 1,54 mmol) en lugar de hidrocloreuro de (6-fenilpiridazin-3-ilmetil)amina para producir el compuesto del título (422 mg) como un sólido blanco. (Rendimiento: 84 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 327 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 9,05 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 8,79 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,07 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 2H), 5,09 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H).

45 [Ejemplo de referencia 12]

(terc-Butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}-amino)acetato de terc-butilo

12-(a) [terc-Butoxicarbonil(6-formilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo

A una disolución de reactivo de Dess-Martin (12,9 g, 30,4 mmol) en cloruro de metileno (130 ml) se le añadió gota a

gota una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiimetilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (10,0 g, 29,6 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3-(b) en cloruro de metileno (50 ml) durante 20 minutos mientras se enfriaba en hielo en atmósfera de argón. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa al 0,1 % de tiosulfato de sodio (305 ml) a la disolución de reacción, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una disolución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (9,61 g) de forma sustancialmente cuantitativa como un aceite ligeramente amarillo.

10 Espectro de masas (CI, m/z): 336 (M^+).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 9,82 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

12-(b) [terc-Butoxicarbonil(6-hidroxiiminometilpiridin-2-il)amino]-acetato de terc-butilo

15 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-formilpiridin-2-il)amino]-acetato de terc-butilo (2,88 g, 8,56 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(a) en metanol (28,5 ml) se le añadió cloruro de hidroxilamonio (0,650 g, 9,35 mmol) y piridina (3,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al concentrado, que se lavó secuencialmente con una disolución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato de potasio, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (2,76 g) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 92 %)

Espectro de masas (EI, m/z): 351 (M^+).

25 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

12-(c) [(6-Aminometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo

30 A una disolución de [terc-butoxicarbonil(6-hidroxiiminometilpiridin-2-il)amino]acetato de terc-butilo (2,75 g, 7,83 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(b) en etanol (49 ml) se le añadió carbono con paladio activo al 10 % (50 % hidratado) (0,98 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Después de completarse la reacción, los insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (2,48 g) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 94 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 338 ($M^+ + 1$).

35 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

12-(d) (terc-Butoxicarbonil{6-[(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}amino)acetato de terc-butilo

40 A una disolución de cloruro de 3-piridilsulfonilo (640 mg, 3,60 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se le añadió [(6-aminometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo (1,20 g, 3,56 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(c) y trietilamina (2,24 ml, 16,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato de potasio a la disolución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1→1:2 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,45 g) como un aceite incoloro. (Rendimiento: 85 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 479 ($M^+ + 1$).

50 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

[Ejemplo de referencia 13]

Alcohol 4-(piridazin-4-il)bencílico

- 5 A una disolución de 4-bromopiridazina (131 mg, 0,824 mmol) en 1,2-dimetoxietano (16,4 ml) se le añadió ácido 4-hidroximetilfenilborónico (189 mg, 1,24 mmol), carbonato de potasio (517 mg, 3,74 mmol) y agua (8,2 ml), que se desgasificó a presión reducida, seguido de sustitución con argón. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (73,5 mg, 0,0636 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas en atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en fase inversa (columna; Megabond Elut™ C18 (fabricada por Varian, Inc.), eluyente; acetonitrilo:agua = 0:1→1:4 (V/V), después metanol), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (97,7 mg) como un sólido ligeramente pardo. (Rendimiento: 64 %)
- 10 Espectro de masas (CI, m/z): 187 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , δ ppm): 9,55 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 9,19 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 5,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,70 (s, 2H).
- [Ejemplo de referencia 14]
- (terc-Butoxicarbonil{6-[(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il}-amino)acetato de terc-butilo
- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 12-(d) excepto por el uso de [(6-aminometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo (1,20 g, 3,56 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(c), y el uso de cloruro de 2-piridilsulfonilo (640 mg, 3,60 mmol) en lugar de cloruro de 3-piridilsulfonilo para producir el compuesto del título (1,46 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 86 %)
- Espectro de masas (APCI, m/z): 479 ($M^+ + 1$).
- 20 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,56 (ddd, $J = 4,7, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,97 (ddd, $J = 7,8, 1,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 7,8, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,7, 4,7, 1,1$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,4, 0,5$ Hz, 1H), 5,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).
- [Ejemplo de referencia 15]
- 25 Alcohol 4-(tiazol-4-il)benzílico
- 15-(a) 4-(Tiazol-4-il)benzaldehído
- 30 A una disolución de 4-bromotiazol (véase The Journal of Organic Chemistry, 71, 3754 (2006)) (1,31 g, 7,98 mmol) en 1,2-dimetoxietano (38,0 ml) se le añadió ácido 4-formilfenilborónico (1,45 g, 9,67 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (2,00 g, 23,8 mmol) y agua (19 ml), que se desgasificó a presión reducida, seguido de sustitución con argón. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (270 mg, 0,234 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas en atmósfera de argón. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1 (V/V)), y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,29 g) como un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento: 85 %)
- 35 Espectro de masas (CI, m/z): 190 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 10,05 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).
- 40 15-(b) Alcohol 4-(tiazol-4-il)benzílico
- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 4-(a) excepto por el uso de 4-(tiazol-4-il)benzaldehído (1,28 g, 6,76 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 15-(a) en lugar de 4-(tiazol-2-il)benzaldehído para producir el compuesto del título (1,07 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 83 %)
- Espectro de masas (CI, m/z): 192 ($M^+ + 1$).
- 45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,85 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).
- [Ejemplo de referencia 16]
- Alcohol 4-(pirimidin-2-il)benzílico
- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 13 excepto por el

uso de ácido 4-hidroximetilfenilborónico (144 mg, 0,948 mmol), y el uso de 2-bromopirimidina (101 mg, 0,635 mmol) en lugar de 4-bromopiridazina para producir el compuesto del título (119 mg) de forma sustancialmente cuantitativa como un sólido ligeramente amarillo.

Espectro de masas (CI, m/z): 187 (M^{+1}).

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,81 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,47-8,42 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,19 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

[Ejemplo de referencia 17]

(terc-Butoxicarbonil{6-[4-fluorobencenosulfonil]aminometil}piridin-2-il)amino)acetato de terc-butilo

- 10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 12-(d) excepto por el uso de [(6-aminometilpiridin-2-il)terc-butoxicarbonilamino]acetato de terc-butilo (7,00 g, 20,7 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 12-(c), y el uso de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (4,00 g, 20,6 mmol) en lugar de cloruro de 3-piridilsulfonilo para producir el compuesto del título (4,91 g) como un sólido blanco. (Rendimiento: 48 %)

Espectro de masas (FAB, m/z): 496 (M^{+1}).

- 15 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,90-7,81 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 5,3 Hz, 0,9H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

[Ejemplo de ensayo 1]

Medición de la acción de unión al receptor EP2

- 20 La medición de la acción de unión al receptor EP2 se realizó de conformidad con el método de Abramovitz et al. (Biochimica et Biophysica Acta, 1483, 285 (2000)). Un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido y [^3H]prostaglandina E_2 (NET-428, PerkinElmer) (concentración final: 10 nM) se añadió a disolución de tampón (MES-KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl_2 10 mM, EDTA 1 mM) en que se suspendieron 10 μg de una fracción de membrana de células HEK293 que expresaban el receptor EP2 humano, seguido de incubación durante 60 minutos a 30 °C. La fracción de membrana se recuperó en papel de filtro de fibra de vidrio (GF/B, Whatmann) usando un recolector celular (M30R, Brandel), y después de lavar con disolución de tampón (MES-KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl_2 10 mM), se midió la radioactividad con un contador de centelleo líquido (2000CA, Packard). La concentración del compuesto de ensayo requerida para remplazar un 50 % de la [^3H]prostaglandina E_2 unida al receptor (valor de CI_{50}) se calculó usando EXSAS (Ver. 7.1.6, Arm Systex), y la constante de inhibición (valor de K_i) se determinó usando la fórmula indicada a continuación. La constante de disociación (K_d) se calculó mediante análisis de Scatchard.

- 30
$$K_i = \text{CI}_{50} / (1 + (\text{concentración de } [^3\text{H}] \text{prostaglandina } E_2 / K_d))$$

Los resultados de ensayo se muestran en la tabla 2. Además, un compuesto A mostrado en la tabla es una sal de sodio del ácido {3-[(4-terc-butilbencil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-fenoxi}acético (CP-533,536), que es el compuesto del ejemplo 14e de la publicación internacional WO 99/19300A, y es un compuesto de control que tiene acción de unión al receptor EP2.

- 35 [Tabla 2]

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de K_i de la acción de unión al receptor EP2 (nM)
Ejemplo 3	1,9
Ejemplo 4	2,8
Ejemplo 5	7,0
Ejemplo 6	3,8
Ejemplo 9	4,4
Ejemplo 11	3,8
Ejemplo 12	1,1
Ejemplo 13	13

Ejemplo 15	9,4
Ejemplo 16	3,1
Ejemplo 17	1,5
Ejemplo 18	9,2
Compuesto A	16

En este ensayo, los compuestos de la presente invención demostraron acción de unión al receptor EP2 superior en comparación con el compuesto de control.

[Ejemplo de ensayo 2]

5 Medición de la actividad agonista de EP2

La medición de la actividad agonista de EP2 se realizó de conformidad con el método de Wilson et al. (European Journal of Pharmacology, 501, 49 (2004)). Se cultivaron células HEK293 (ES-562-C, Euroscreen) en medio MEM que contenía FBS al 10 % y se sembraron a 2×10^4 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. En el siguiente día, el medio se reemplazó con medio MEM sin suero que contenía 3-isobutil-1-metilxantina (concentración final: 500 μM) y después de cultivar durante 30 minutos, se añadió un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido seguido de reposo sin distribuir en una incubadora con dióxido de carbono. Después de 30 minutos, se midió la cantidad de AMPc en las células con un kit de AMPc Biotrak EIA System (GE Healthcare Sciences). La concentración de compuesto de ensayo requerida para aumentar la cantidad de AMPc hasta un 50 % del aumento máximo (valor de CE_{50}) se calculó por regresión no lineal de la concentración del compuesto de ensayo y la cantidad de AMPc usando EXSAS.

Los resultados de ensayo se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de CE_{50} de la actividad agonista de EP2 (nM)
Ejemplo 3	0,45
Ejemplo 4	0,29
Ejemplo 5	1,8
Ejemplo 6	2,0
Ejemplo 7	2,8
Ejemplo 8	5,6
Ejemplo 11	0,42
Ejemplo 12	0,49
Ejemplo 13	3,4
Ejemplo 15	0,96
Ejemplo 16	0,62
Ejemplo 17	1,8
Ejemplo 18	5,0
Ejemplo 19	2,0
Ejemplo 21	1,1

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de CE ₅₀ de la actividad agonista de EP2 (nM)
Ejemplo 25	7,9
Ejemplo 26	0,78
Compuesto A	17

En este ensayo, los compuestos de la presente invención demostraron actividad agonista de EP2 superior en comparación con el compuesto de control.

[Ejemplo de ensayo 3]

5 Ensayo de relajación de tráquea de cobaya aislada

Se aislaron las tráqueas de cobayas (Hartley, macho, edad de 7 a 9 semanas, proveedor: Nippon SLC) seguido de corte en anillos que contienen cartílago. Las muestras de tráquea se prepararon cortando el lado opuesto del músculo liso de los anillos. Las muestras de tráquea se suspendieron en disolución de Krebs que contenía indometacina 3 µM mientras se aplicaba una carga de 0,5 g, y los cambios en la tensión se midieron a través de un captador de FD (TB-611T, Nippon Kohden). Las muestras de tranquea entonces se calentaron hasta 37 °C y se perfundieron con un gas mezclado que consistía en un 95 % de oxígeno y un 5 % de dióxido de carbono. Después, tras causar que la muestra de tráquea se contrajera añadiendo carbacol 0,1 µM, un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido se añadió de forma acumulativa empezando a una baja concentración para causar que la muestra de tráquea se relajara. La concentración de compuesto de ensayo requerida para causar un 50 % de relajación de la contracción inducida por carbacol (valor de CE₅₀) se calculó usando EXSAS.

Los resultados de ensayo se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de CI ₅₀ de la actividad de relajación de la tráquea (nM)
Ejemplo 2	5,7
Ejemplo 4	4,5
Ejemplo 15	2,6
Ejemplo 16	2,6
Ejemplo 17	2,6
Compuesto A	86

20 En este ensayo, los compuestos de la presente invención demostraron actividad de relajación de la tráquea superior en comparación con el compuesto de control.

Ejemplos de preparación

(Ejemplo de preparación 1) (preparación de cápsula dura)

25 Se mezclaron 50 mg de compuesto en polvo del ejemplo 6, 128,7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1,3 mg de estearato de magnesio y se pasaron a través de un tamiz de malla 60 seguido de colocación de 250 mg del polvo en una cápsula de gelatina n.º 3 para obtener una preparación de cápsula.

(Ejemplo de preparación 2) (preparación de comprimido)

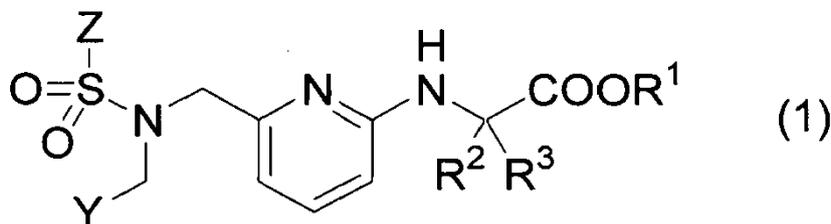
30 Se mezclaron 50 mg de compuesto en polvo del Ejemplo 6, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa y 1 mg de estearato de magnesio y se conformaron en un comprimido con una máquina de fabricación de comprimidos para obtener una preparación de comprimido que pesaba 200 mg de la mezcla por comprimido. Esta preparación de comprimido puede esta provista de un recubrimiento de azúcar según lo necesario.

Aplicabilidad industrial

5 Como el compuesto de ácido piridilaminoacético representado por la fórmula (1) de la presente invención, o su sal farmacológicamente aceptable, demuestra acción broncodilatadora superior basada en la potente acción agonista de EP2, mientras también tiene propiedades superiores como composición farmacéutica en términos de distribución
10 tisular, biodisponibilidad (BA), efecto farmacológico de acción rápida, efecto farmacológico mantenido, solubilidad, estabilidad física, interacción de fármacos, toxicidad y similares, es preferiblemente útil como agente farmacéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades respiratorias (tales como asma, EPOC, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística o hipertensión pulmonar) y, además, también es útil como agente farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades para las que se cree que la acción agonista de EP2 es útil (tal como dismenorrea, parto prematuro, enfermedades orgánicas isquémicas (incluyendo arterioesclerosis obliterante, enfermedad de Berger, enfermedad de Raynaud, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral y neuropatía diabética), enfermedades de los huesos, úlcera gástrica, hipertensión o glaucoma).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de ácido piridilaminoacético representado por la fórmula (1):



en la que

5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo hexilo,

R² y R³ ambos representan átomos de hidrógeno,

Y representa un grupo benzofuran-2-ilo, un grupo benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo 6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilo, un grupo bifenil-4-ilo, un grupo 4'-fluorobifenil-4-ilo, un grupo 4'-clorobifenil-4-ilo, un grupo 4-(pirazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-clorotiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(tiazol-4-il)fenilo, un grupo 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo, un grupo 4-(piridin-2-il)fenilo, un grupo 4-(piridazin-4-il)-fenilo, un grupo 4-(pirimidin-2-il)fenilo, un grupo 4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenilo o un grupo 6-fenilpiridazin-3-ilo y

Z representa un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo piridin-2-ilo o un grupo piridin-3-ilo,

o su sal farmacológicamente aceptable.

2. El compuesto de ácido piridilaminoacético o su sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de ácido piridilaminoacético es:

ácido {6-[(benzofuran-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}-acético,

20 ácido {6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,

ácido {6-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,

ácido {6-[(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]-piridin-2-ilamino}acético,

ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,

ácido {6-[(bifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino}acético,

25 ácido {6-[(4'-fluorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,

ácido {6-[(4'-clorobifenil-4-ilmetil)(piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-il-amino}acético,

ácido {6-[(4-fluorobenzenosulfonil)[4-(pirazol-1-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino}acético,

ácido {6-[(4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-2-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

ácido {6-[(4-(pirazol-1-il)bencil](piridin-3-ilsulfonil)aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

30 (6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo,

(6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-il-amino)acetato de etilo,

ácido {6-[(4-fluorobenzenosulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

ácido {6-[(piridin-3-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

35 ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)bencil]aminometil]-piridin-2-ilamino}acético,

ácido {6-[(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-4-il)bencil]aminometil]piridin-2-ilamino)-acético,

- ácido (6-{{[4-(piridin-2-il)bencil]}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)-acético,
 ácido (6-{{[4-(piridazin-4-il)bencil]}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)-acético,
 ácido (6-{{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(pirimidin-2-il)bencil]}aminometil}piridin-2-ilamino)-acético,
 ácido (6-{{[4-(4,5-dihidrotiazol-2-il)bencil]}(4-fluorobenzenosulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
 5 ácido {6-{{(6-fenilpiridazin-3-ilmetil)}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino}acético,
 (6-{{(piridin-2-ilsulfonil)[4-(tiazol-2-il)bencil]}aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de hexilo,
 ácido (6-{{[4-(5-clorotiazol-2-il)bencil]}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acético,
 ácido (6-{{[4-(5-metiltiazol-2-il)bencil]}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acético,
 ácido (6-{{[4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)bencil]}(piridin-2-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acético,
 10 ácido (6-{{(piridin-3-ilsulfonil)[4-(1,2,4-triazol-1-il)bencil]}aminometil}piridin-2-il-amino)acético,
 (6-{{[4-(pirazol-1-il)bencil]}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-il-amino)acetato de etilo o
 (6-{{[4-(pirazol-1-il)bencil]}(piridin-3-ilsulfonil)aminometil}piridin-2-ilamino)acetato de isopropilo.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de ácido piridilaminoacético de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o su sal farmacológicamente aceptable como ingrediente activo.
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para prevenir o tratar una enfermedad respiratoria.